

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA ACCION DE LOS FARMACOS
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES
ADRENERGICOS ALFA-2 Y SU ANTAGONISTA
EL ATIPAMEZOL EN LA ESPECIE PORCINA**

Directores de tesis:

Prof Dr D. JOSE LUIS CASTILLO-OLIVARES RAMOS

Prof. Dr. D. FIDEL SAN ROMAN ASCASO

FRANCISCO JAVIER TENDILLO CORTIJO

1992

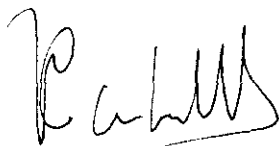
D. José Luis Castillo-Olivares Ramos catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y D. Fidel San Román Ascaso catedrático de Cirugía de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que D. Francisco Javier Tendillo Cortijo, licenciado en Veterinaria y profesor asociado adscrito al Departamento de Patología Animal II, ha trabajado bajo nuestra dirección en el proyecto titulado " ESTUDIO DE LA ACCION DE LOS FARMACOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA-2 Y SU ANTAGONISTA EL ATIPAMEZOL EN LA ESPECIE PORCINA" que ha sido desarrollado en el Servicio de Cirugía Experimental de la Clínica "Puerta de Hierro", para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesario para que pueda ser sometido a su lectura y discusión ante el tribunal

Madrid a 17 de Mayo de 1992



Fdo: Prof. Dr. José Luis Castillo-Olivares Ramos
Director de Tesis



Fdo: Prof. Dr. Fidel SanRoman Ascaso
Director de Tesis

A mis padres, mi mujer y mis hijas

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de este trabajo, para ellos mi gratitud y amistad:

Especialmente al Profesor Castillo-Olivares Ramos, catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y director de esta tesis, por sus enseñanzas, amistad y apoyo incondicional desde mi incorporación al Servicio de Cirugía Experimental de la Clínica Puerta de Hierro que él dirige, y quién ha hecho posible que haya llegado a realizar este trabajo.

Al Profesor San Román Ascaso catedrático de Cirugía de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, por su ayuda y consejos para la realización de este trabajo.

Al Profesor Charles E. Short, Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Cornell (U.S.A.), que fue quien planteó esta experiencia.

A los alumnos internos del Servicio de Anestesiología y Reanimación de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, en especial a Ana Mascías Cadavid, por su trabajo y colaboración en la parte experimental de esta tesis.

Al Dr. I. Alvarez por su colaboración como amigo y profesional del Servicio de Cirugía Experimental del Hospital "La Paz"

Al personal técnico y auxiliar del Servicio de Cirugía Experimental de la Clínica Puerta de Hierro, en especial a Doña Rocio Lopez, Doña Aurora Rocha, Doña Maria Socorro de Andres y a D.Jesus Mendez, sin cuya colaboración este estudio no hubiera sido posible.

Al Dr. M. San Andrés, profesor titular de Farmacología de la Facultad de Veterinaria, por su revisión desde el punto de vista farmacológico .

A La Dra I. Millán del Servicio de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro, por el diseño estadístico.

A los laboratorios Smith-Kline- Beecham que me proporcionaron los fármacos objeto de este estudio.

A todos mis amigos y compañeros de la Clínica Puerta de Hierro y de la Facultad de Veterinaria por su constante apoyo y comprensión durante todo el tiempo que ha durado la realización de esta tesis

1.Introducción

1.1 Justificación

La aplicación de las directrices sobre experimentación animal ha determinado un cambio sustancial en la utilización de las especies comunmente usadas en la investigación con animales. Estas modificaciones ya se han producido previamente en países con mayor potencial que el nuestro, traduciéndose en un incremento en el empleo de especies animales alternativas al perro.

La especie porcina ha sido la que más se ha introducido en el campo de la experimentación animal en estos últimos años, siendo en la actualidad la especie de elección en las que se realizan muchos modelos experimentales. Antes, el perro de recogida era el animal sobre el que se llevaban a cabo los trabajos experimentales, principalmente quirúrgicos. Sin embargo, ahora, su utilización esta limitada, ya que se pretende proteger los resultados de las investigaciones que con ellos se realizan, debido a que en la mayoría de los casos, se trataba de animales que presentaban un mal estado de nutrición, parasitados y poseían enfermedades que podrían alterar dichos resultados al no ser los reactivos biológicos adecuados para este tipo de experiencias, aunque sí eran verdaderamente apreciados, principalmente por el bajo coste que su utilización representaba. Por estos motivos, se necesitó su sustitución por otra especie que proporcionase a un coste no muy elevado unos buenos modelos experimentales con las características de normalización y control sanitario adecuado.

La especie porcina presenta similitudes con el hombre en su sistema cardiovascular y gastrointestinal, lo que hace que probablemente proporcionen el modelo más adecuado para los estudios sobre trasplante cardíaco y hepático, neonatología, hipertermia maligna, etc.

El auge de la investigación quirúrgica en la especie porcina ha permitido y necesita de un constante desarrollo y conocimiento de las técnicas y fármacos anestésicos que se administran en los animales de esta especie. Pero, debido al relativo bajo coste de estos animales, desde el punto de vista clínico y comercial, no es posible hacer extensiva la administración de fármacos o equipos de alto coste en la clínica veterinaria rutinaria, siendo quizá esta la causa por la cual, son los centros de investigación los que presentan más avances en la utilización de nuevas técnicas anestésicas en esta especie. (Tendillo, 1991)

La respuesta que presenta la especie porcina a los fármacos que le son administrados es muy variable, incluso bajo condiciones ambientales muy similares o idénticas. Esta diferencia de respuesta no ha sido estudiada adecuadamente, y destaca la importancia que tiene la comprensión de las respuestas fisiológicas y farmacológicas típicas del cerdo, de las que se pueden destacar por su frecuencia las que están asociadas a la inmovilización farmacológica y anestésica; que son la depresión respiratoria, la apnea, la hipertermia maligna y el síndrome de estrés porcino.

Por otra parte se están desarrollando en Medicina Veterinaria nuevos y potentes fármacos para la tranquilización y anestesia, pero por los motivos antes indicados, se carece de información de sus efectos en la especie porcina.

Este grupo de fármacos se denomina agonistas de los receptores adrenérgicos α -2 y están representados por la xilacina, que aunque es un fármaco ya clásico en veterinaria, tiene estructura y actividad agonista α -2, y por los últimamente desarrollados, detomidina, usado principalmente en la especie equina y la medetomidina administrada en las especies canina y felina. Estos fármacos presentan buenos efectos en relación a la sedación, analgesia y relajación muscular que produ-

cen, y además tienen la ventaja de que pueden ser antagonizados por los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y cuyo último exponente es el atipamezol. Estos agentes farmacológicos están siendo ampliamente estudiados y utilizados en casi todas las especies animales, pero todavía es necesario conocer sus acciones en el cerdo, ya que la interacción que podrían tener con los sistemas cardiovascular y respiratorio podrían ser importantes, por lo que es posible que se produzcan modificaciones en los resultados de las experiencias que se realicen con estos animales cuando se les administre algún fármaco de este tipo.

1.2. Antecedentes

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

Consideraciones generales

El sistema nervioso para su estudio se ha dividido en dos partes principales: el SNC integrado por el encéfalo y la médula espinal y el Sistema Nervioso Periférico, que a su vez se compone del Sistema Nervioso Somático y del Sistema Nervioso Autónomo (Figura 1)

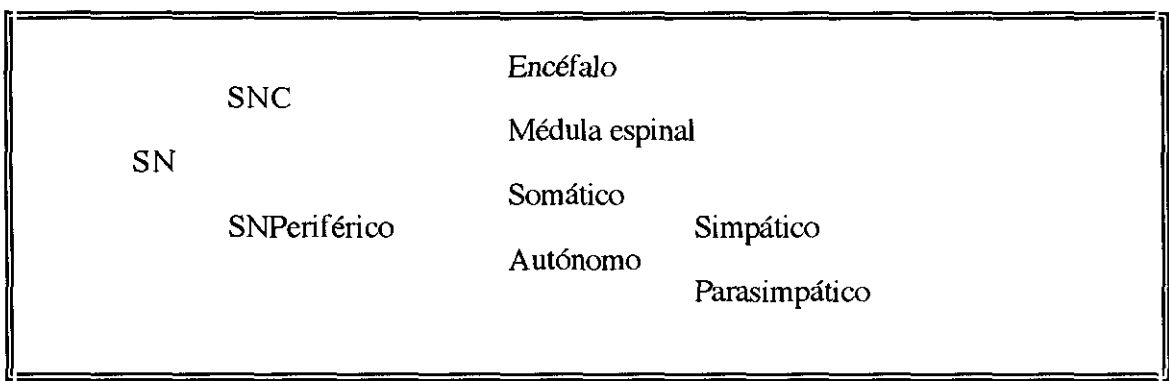


Fig. 1 División del Sistema Nervioso (Ocampo-Sumano)

Concepto del Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo se denomina también visceral o vegetativo y está representado por varios ganglios y plexos que inervan corazón, vasos sanguíneos, glándulas, órganos viscerales y músculos lisos. Tiene amplia distribución en todo el organismo y controla las funciones autónomas que se producen sin control consciente

Organización del Sistema Nervioso Autónomo

Los componentes más importantes del Sistema Nervioso Autónomo en relación con la farmacología clínica son los haces nerviosos eferentes. Los nervios autó-

nomos eferentes suministran innervación motora a las estructuras viscerales. El segmento eferente del Sistema Nervioso Autónomo está dividido en dos componentes principales: el Sistema Nervioso Simpático y el Sistema Nervioso Parasimpático

Neurotransmisión y sinapsis

Las neuronas conducen el impulso nervioso a otra neurona u órgano efector y la transmisión de ese impulso se logra a través de una sinapsis. Esta es una forma de conexión donde los axones de una neurona denominada presináptica, llegan al soma, a las dendritas o a ambas partes de una segunda neurona, llamada célula postsináptica o a otra célula efectora. Las terminales axónicas de las fibras presinápticas se dilatan formando los botones o terminales sinápticas. Localizadas dentro del botón sináptico se encuentran las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor que será liberado en la hendidura sináptica. El impulso pasa siempre en forma unidireccional, no existiendo transmisión desde de la neurona postsináptica a la presináptica.

La transmisión de impulsos en la mayor parte de las sinapsis es de tipo químico. El impulso que proviene del axón presináptico libera unas sustancias que se unen a sus receptores específicos en la superficie de la membrana postsináptica para desencadenar los hechos que alteran su permeabilidad.

El transmisor neurohumoral de todas las fibras autónomas preganglionares y de las fibras parasimpáticas postganglionares y algunas fibras simpáticas postganglionares es la acetilcolina, por lo que estas fibras se denominan colinérgicas. Las fibras adrenérgicas comprenden la mayoría de las fibras postganglionares simpáticas donde el neurotransmisor es la noradrenalina.

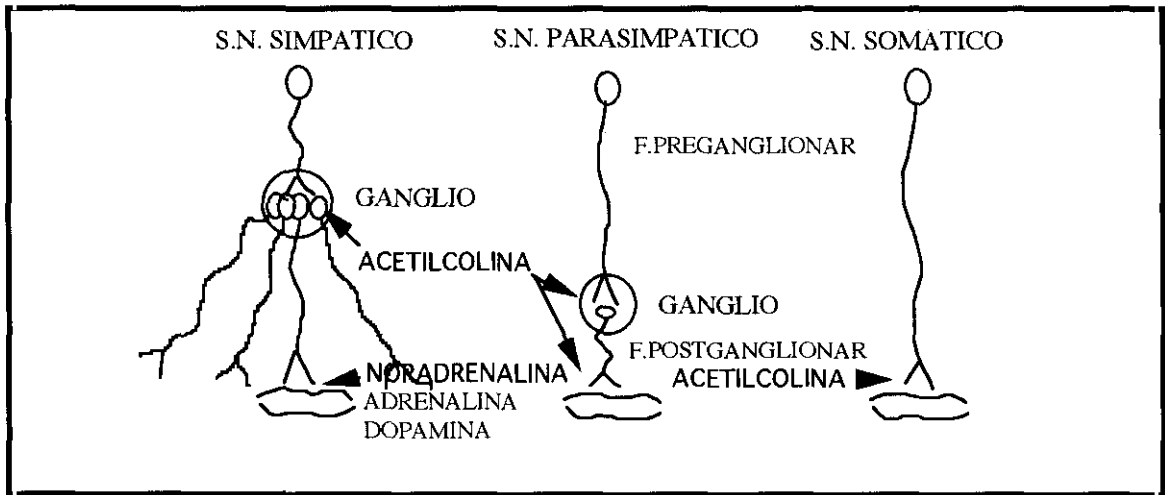


Fig. 2 Principales Neurotransmisores (Ocampo-Sumano)

Los términos colinérgicos y adrenérgicos fueron propuestos originalmente por Dale para describir las neuronas que liberan acetilcolina y noradrenalina respectivamente. Más tarde el mismo Dale sugiere los términos colinoceptivos y adrenoceptivos para designar las uniones sobre los que actúan los respectivos transmisores. Sin embargo, está más generalizado el uso de los términos receptor colinérgico y receptor adrenérgico.

Fibras colinérgicas:

La Acetilcolina se libera en todas las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como también en todas las fibras postganglionares parasimpáticas y en algunas postganglionares simpáticas. Sin embargo, las características de los receptores difieren en cada una de estas sinapsis. Los efectos de la Acetilcolina liberada en las terminales preganglionares simpáticas y parasimpáticas, se denominan nicotínicos en virtud de que la nicotina estimula a esos receptores. A los receptores de las células postsinápticas, sobre los que actúa la Acetilcolina, se les conoce como receptores muscarínicos. Las fibras postganglionares del sistema parasimpático liberan también Acetilcolina, y sus efectos en este lugar son reproducidos por un alcaloide denominado muscarina, por lo

que tales efectos de la Acetilcolina, se conocen como acciones muscarínicas de la acetilcolina.

Algunas fibras simpáticas postganglionares, como las que inervan algunas glándulas y ciertas fibras vasodilatadoras simpáticas, liberan Acetilcolina en vez de Noradrenalina.

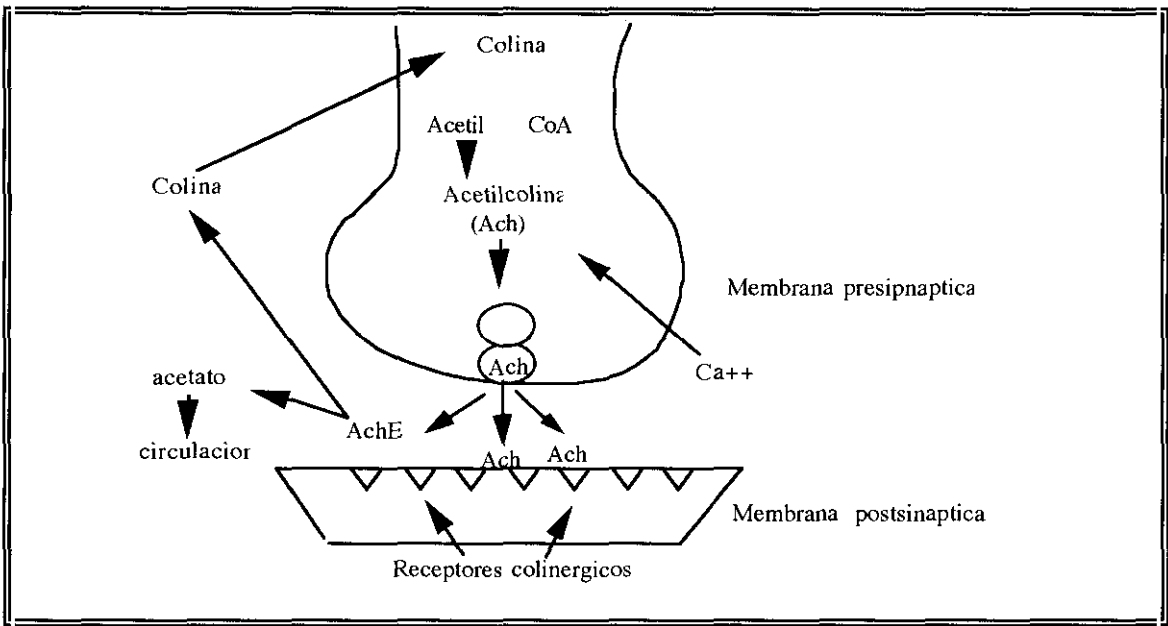


Fig 3 Fibras colinérgicas

Fibras adrenérgicas

En la mayor parte de las fibras postganglionares del Sistema Nervioso Simpático se libera el mediador químico noradrenalina, y a dichas fibras se les denomina fibras noradrenérgicas; a los receptores en donde actúa este neurotransmisor se les conoce como receptores adrenérgicos o noradrenérgicos. Los neurotransmisores del sistema simpático a nivel central, incluyen también la adrenalina y la dopamina, y junto con la noradrenalina son denominadas genéricamente como catecolaminas endógenas.

Las catecolaminas son almacenadas en forma inactiva dentro de las vesículas sinápticas en las terminales nerviosas adrenérgicas, y en las células cromafines de la médula adrenal. Las catecolaminas se sintetizan a partir del aminoácido fenilalanina de manera constante mediante modificación enzimática. Después de la despolarización de la fibra postganglionar se liberan las catecolaminas contenidas en las vesículas sinápticas; aquí se encuentran asociadas con una proteína llamada cromogranina y con ATP. Parece ser que esta forma de almacenamiento es más difusible: de la vesícula de reserva salen al citoplasma (reacción calciodependiente) en donde pierde su unión con la cromagranina, y de aquí se libera hacia el espacio sináptico, donde se unirá a su receptor específico.

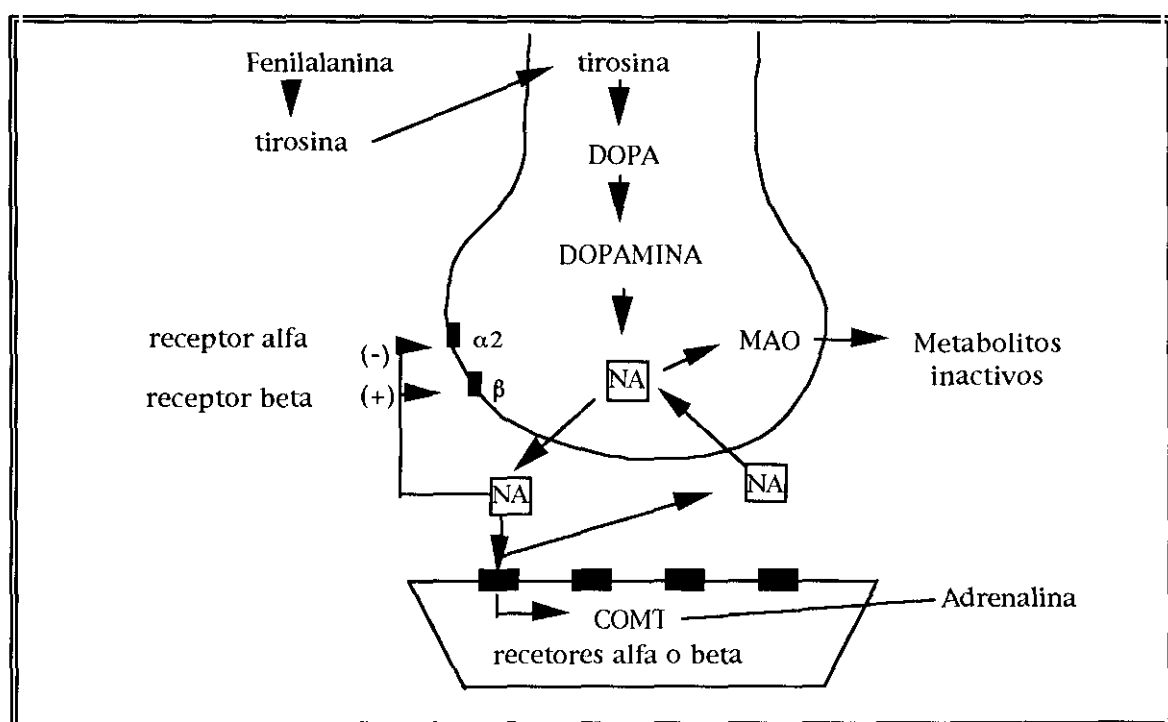


Fig 4 Receptores adrenérgicos (adrenoreceptores)

El proceso de paso del gránulo al citoplasma y de aquí al espacio sináptico, ocurre también a la inversa, utilizando energía Mg^{++} y Na^+ . Una vez que la noradrenalina ha interactuado con su receptor, es metabolizada por la catecol-o-metal-transfe-

rasa (COMT) y en el citoplasma la noradrenalina reasimilada se desamina por el sistema de monoaminooxidasas (MAO).

En función de la capacidad de las catecolaminas para inducir respuestas excitatorias o inhibitorias, se propuso que existían dos tipos básicos de adrenorreceptores: Alfa y Beta; los alfa dan lugar por lo general a una excitación y los beta a una inhibición, excepto en el corazón en donde los beta estimulan y en el digestivo en que los alfa inhiben.

La identificación de los distintos tipos de receptores adrenérgicos alfa y beta como mediadores de las diferentes acciones de las catecolaminas endógenas y sus análogos sintéticos y la subsiguiente clasificación farmacológica de estos receptores en los subtipos beta-1, beta-2 y alfa-1 , alfa-2 es la base del progreso que se ha realizado en la comprensión de la fisiología de los adrenorreceptores y la consiguiente aplicación terapéutica de estos conocimientos en los últimos veinte años. Se han descrito últimamente otros subtipos de adrenorreceptores alfa (alfa1A, alfa1B, alfa1C) (alfa2A, alfa2B, Alfa2C) y beta (beta1A, beta1B, beta2B) cuya clasificación esta basada en la información de receptores endógenos y receptores clonados.

Los nuevos descubrimientos científicos sobre la biología molecular de los adrenorreceptores, en medicina química y en farmacología proporcionan nuevos horizontes para un conocimiento más preciso de las acciones de los fármacos.

Anatomía, fisiología y farmacología de los alfa-2 adrenorreceptores.

En los tejidos periféricos los adrenorreceptores alfa localizados en las células del músculo liso vascular, regulan la vasoconstricción. Los subtipos alfa-1 y alfa-2 se encuentran en diferente proporción en los distintos lechos vasculares (Ruffolo,1988) (Timmermans 1988). Los alfa-2 adrenorreceptores localizados presinápticamente regulan la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas (Langer, 1974. 1981).

Se han asignado funciones fisiológicas distintas a los receptores α -2 adrenérgicos localizados en los tejidos renal, pancreático, hepático y en las células adiposas y trombocíticas. (Tabla 1)

LOCALIZACION	FUNCION
Tejido adiposo	Inhibición de la lipolisis
Sistema endocrino:	
Adenohipófisis	Estimulación de la hormona
Riñon	Inhibición de liberación de renina
Pancreas	Inhibición de liberación de insulina
Ojo	Reduce presión intraocular
Plaquetas	Agregación
Terminaciones nerviosas	Inhibición de la transmisión
Ganglios simpáticos	Hiperpolarización
Músculo liso vascular	Contracción

Tabla 1. Funciones fisiológicas asociadas con los alfa-2 adrenoreceptores a nivel periférico.(Mc. Donald, 1988)

En el sistema nervioso central los adrenorreceptores alfa-2 regulan la liberación neuronal de noradrenalina y de otros neurotransmisores y están íntimamente ligados a la regulación del flujo simpático, la regulación cardiovascular y endocrina, el nivel de respuesta, emociones, conocimiento y recepción del dolor. (Tabla 2)

LOCALIZACION	FUNCION
Terminales centrales presinápticas adrenérgicas	Inhibición de liberación de NA
Terminales presinápticas colinérgicas	Inhibición de liberación de Ach
Terminales presinápticas serotoninérgicas	Inhibición de liberación de 5HT
Ganglios simpáticos	Hiperpolarización
Terminales centrales postsinápticas adrenérgicas	Hipotensión, bradicardia, sedación, analgesia
Autorreceptores somato-dendríticas centrales	Inhibición del impulso

Tabla 2. Funciones fisiológicas asociadas con los alfa-2 receptores en el SNC

La adrenalina, noradrenalina y otras catecolaminas, liberadas de la médula adrenal, alcanzan sus lugares de acción en el lecho vascular y tienen un acceso reducido a las estructuras extravasculares.

Las neuronas noradrenérgicas cerebrales tienen una distribución estructural específica y han sido consideradas como "conductores" que transmiten sus señales desde sus terminales, mediante la liberación de noradrenalina como transmisor. En fisiología esta visión de la transmisión de impulsos está aceptada y los sistemas funcionales son clasificados de acuerdo a su transmisor químico.

Después de la unión con el receptor, los compuestos químicos exógenos pueden tener actividades diferentes:

- Agonistas totales: aquellos que inducen una activación máxima en la respuesta, es decir tienen alta afinidad por el receptor y alta actividad intrínseca (eficacia).

- Antagonistas totales que son capaces de inhibir las respuestas, presentando alta afinidad por el receptor pero sin eficacia.

- Agonistas parciales que tienen relativa afinidad por el receptor, pero tienen relativa eficacia.

La clasificación farmacológica actual de los adrenorreceptores está basada en la potencia relativa de los agonistas y la afinidad relativa de los antagonistas como criterio para la identificación del receptor.

Hace cuarenta años Ahlquist (Ahlquist, 1948) propone la división de los receptores mediante los efectos de las catecolaminas en diferentes tejidos en dos subtipos alfa y beta.

La potencia relativa de quince aminas simpaticomiméticas para producir lipólisis, estimulación cardíaca y relajación de la musculatura lisa y bronquial determina que los adrenorreceptores beta sean divididos en los subtipos beta1 y beta2.

Los adrenorreceptores alfa fueron en un principio clasificados en dos categorías alfa1- y alfa-2 basándose en su localización anatómica y función fisiológica. En

esta clasificación los α_1 son los clásicos receptores postsinápticos que median la vasoconstricción y otros efectos simpáticos alfa adrenérgicos, mientras que los adrenorreceptores α_2 que están localizados presinápticamente son autorreceptores inhibidores que responden a la presencia de noradrenalina en el espacio sináptico e inhiben la posterior liberación del neurotransmisor (Langer 1974). Sin embargo, estudios posteriores revelaron la existencia de receptores postsinápticos α_2 en diferentes tejidos. La clasificación fue posteriormente desarrollada (Starke 1981) usando la potencia relativa de los agonistas y en particular la relativa afinidad de los antagonistas. Posteriores experiencias demostraron la existencia de adrenorreceptores α_2 postsinápticos en algunos tejidos, con lo que la clasificación anatómica pierde su validez.

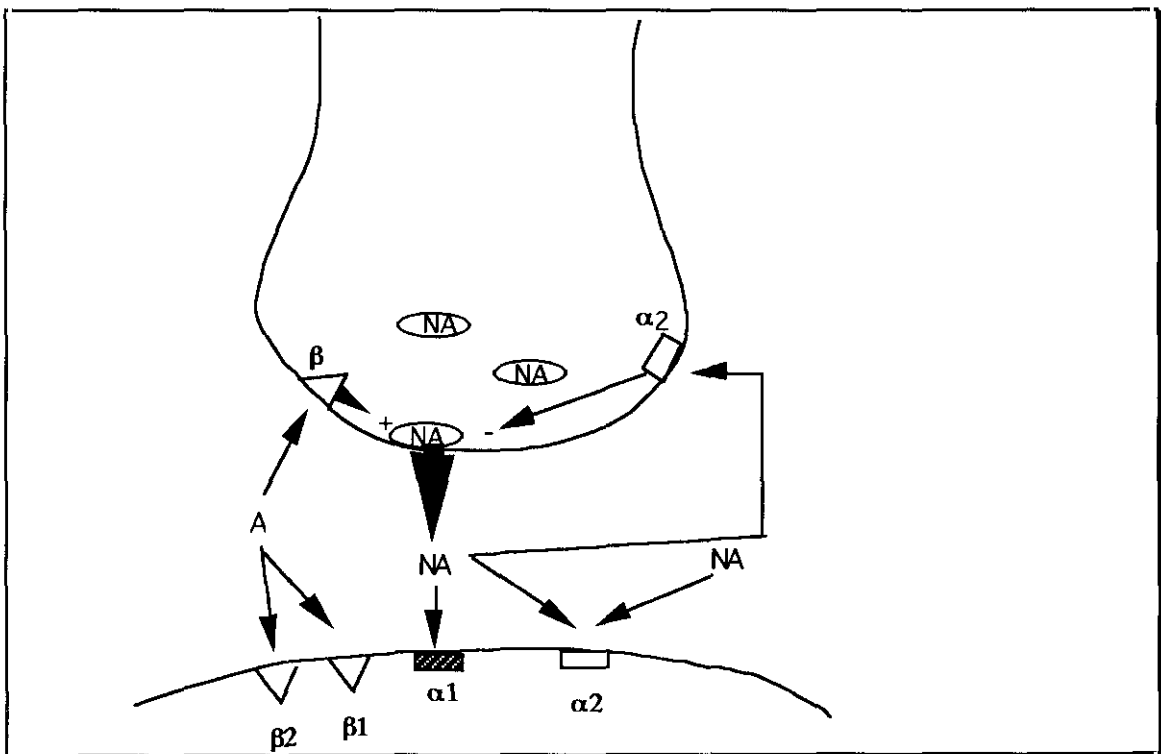


Fig.6 Subgrupos de adrenorreceptores

Los betaadrenorreceptores actúan a través de la activación del Adenilato ciclasa que aumenta los niveles de AMP cíclico, Los alfa-1 adrenorreceptores aumentan la

movilización del calcio intracelular. El mecanismo de los adrenorreceptores alfa-2 puede ser diferente en diferentes células: regulando los canales del calcio voltajedependiente en las células musculares lisas y en las neuronas pero en algunas células actúan disminuyendo el AMP cíclico. (De Langen 1980, Exton 1985).

Regulación de la liberación de transmisores alfa y beta

La Noradrenalina es capaz de inhibir su liberación a través de los receptores alfa-2 presinápticos. Este efecto local regula de forma similar la cantidad de transmisor liberado por los impulsos eléctricos transmitidos a lo largo de la membrana neuronal hacia la terminación nerviosa (Langer,1974). Esto último ocurre con la mayoría de los neurotransmisores de las diferentes neuronas. La regulación presináptica no se limita a la autoinhibición por el propio transmisor neuronal . En principio hay tres fuentes adicionales de regulación que se señalan en la figura 7

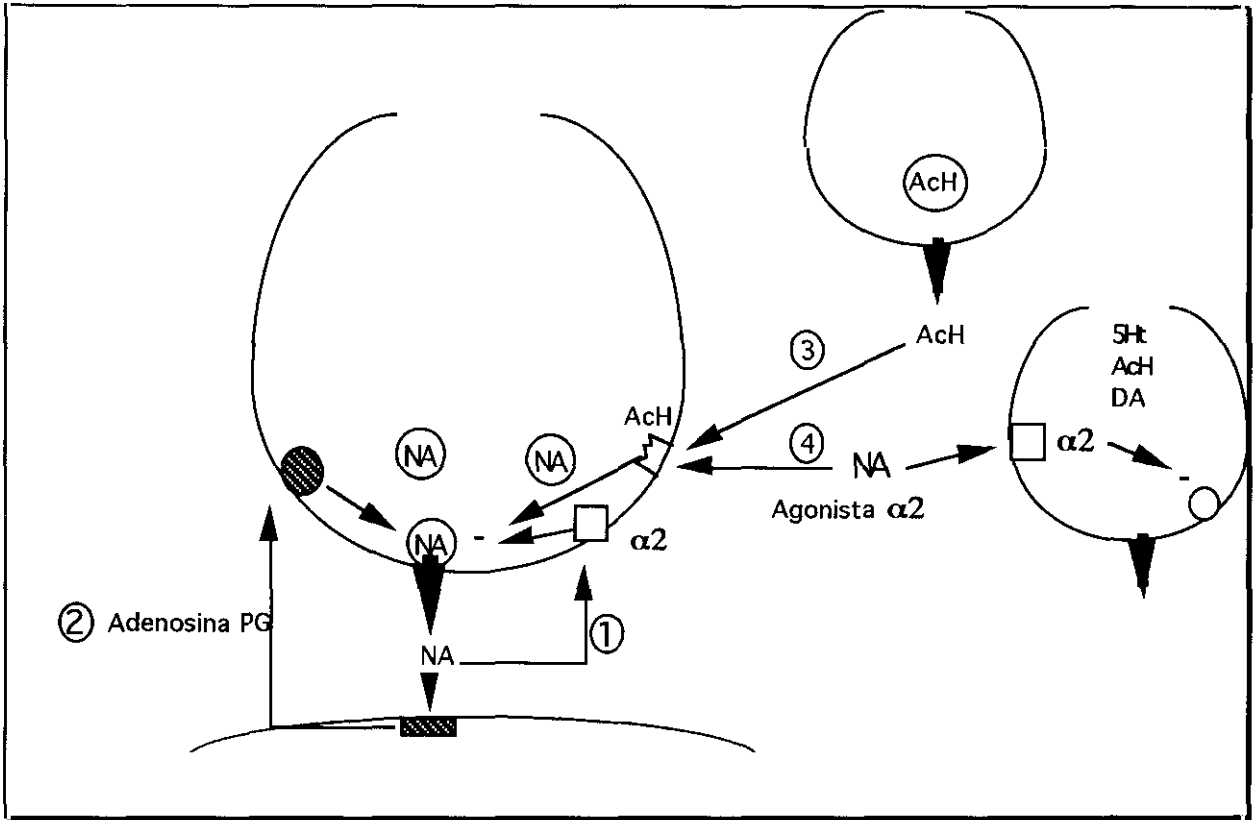


Figura 7: Fuentes de regulación presináptica

1.- Mediadores formados localmente en los tejidos posteriores a la unión. purinas, prostaglandinas, histamina...etc

2.- Otros neurotransmisores de las neuronas adyacentes ACh que inhiben la liberación de la Noradrenalina

3.- Sustancias que llegan a los tejidos desde la sangre. hormonas, catecolaminas circulantes, fármacos

USOS TERAPEUTICOS DE LOS FARMACOS ADRENERGICOS ALFA2 ADRENERGICOS

Perspectivas históricas de los receptores alfa-2

Las acciones de la adrenalina, hormona adrenal y neurotransmisor central y de la noradrenalina, neurotransmisor central y periférico simpático están mediados por los receptores alfa-1, alfa-2 y por los adrenorreceptores beta adrenérgicos. En suma, existen una gran variedad de fármacos que producen sus efectos al interaccionar con estos receptores.

Los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, como la clonidina y el guanabenz, han sido utilizados para el tratamiento de la hipertensión. También la clonidina se ha usado aplicándola localmente para el tratamiento del glaucoma. El mianserín, fármaco antagonista de los receptores adrenérgico alfa-2 es un efectivo fármaco anti-depresivo. La utilidad de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 está siendo objeto de un intenso estudio. Recientemente los agonistas alfa-2 han demostrado su capacidad para mejorar los defectos cognitivos que presentan los primates no humanos seniles, lo que sugiere que estos fármacos pueden ayudar en el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Amsten, 1985).

Durante los últimos 15 años se han realizado importantes progresos en el conocimiento de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Uno de los inconvenientes es, que generalmente se ha realizado el estudio de la unión al receptor y el estudio del mecanismo bioquímico de acción de una manera independiente y más rápido que el estudio de sus funciones fisiológicas. Si bien está claro que la densidad de los receptores alfa-2 está regulada por varios factores, es necesario un buen conocimiento de la significación fisiológica

de esta regulación. La determinación de la secuencia primaria de los receptores adrenérgicos alfa-2 desde el cDNA puede servir para mejorar este hecho.

El fármaco prototipo de los receptores agonistas alfa-2 clonidina, se ha usado para el tratamiento de la hipertensión, profilaxis de las migrañas y como paliativo del síndrome de adicción en los pacientes adictos a la heroína. (Rudd 1985). Muchos pacientes utilizan clonidina como agente antihipertensivo; pero se ha descrito que produce efectos soporíferos, aunque esto pudiera ser utilizado con fines terapéuticos. Los efectos que sobre el SNC produce la clonidina pueden ser utilizados en el tratamiento de la ansiedad patológica, como una alternativa a las benzodiacepinas, apareciendo así que dosis bajas de agentes agonistas alfa-2 poseen verdaderas propiedades ansiolíticas en el hombre. (HoehnSaric 1981, Redmond 1982)

Alfa-2 adrenorreceptores y anestesia

El interés actual en el uso de los alfa-2 agonistas adrenérgicos en anestesiología viene dado por dos observaciones clínicas: primero, que las acciones de la xilacina usada en veterinaria desde hace mucho tiempo como analgésico-sedante, son debidas a la activación de los receptores adrenérgicos alfa-2 (Clough 1981), ; y segundo por la observación de que la clonidina potencia la anestesia con halotano en conejos. (Kaukinen 1979).

El uso de clonidina como premedicación antes de la anestesia general con halotano y otros agentes anestésicos volátiles ha sido investigado en animales de experimentación y en el hombre. La clonidina reduce las dosis de anestésicos inhalatorios necesarias de una forma clara en varios modelos animales. (Bloor 1982) Bloor observo que el uso de 5-20 $\mu\text{g/Kg}$ reduce la Concentración Alveolar Mínima de halotano en un 40-50%. En otra experiencia (Maze 1987) se comprueba que el uso de clonidina reduce en un

40% la CAM del halotane en la rata. En el hombre la clonidina administrada antes o durante la anestesia general reduce significativamente la dosis de otros fármacos anestésicos (barbitúricos, analgésicos narcóticos y anestésicos volátiles) contribuyendo a mejorar la estabilidad hemodinámica durante y después de la cirugía, atenuando la respuesta simpático-adrenal a los estímulos nocivos que se producen durante la anestesia y la cirugía (Ghignone 1986, 1987, Flacke 1987, Longnecker 1987, Orko 1987). Una parte de la reducción en la dosis de anestésicos puede contribuir a la inhibición selectiva de estímulos nocivos a nivel espinal. (Fleetwood 1985, Calvillo 1986)

Las propiedades ansiolíticas y sedantes de la clonidina deben ser consideradas como ventajas que favorecen su uso como agente para la premedicación (Flacke 1987), presentándose como efecto colateral la aparición de bradicardia (Flacke 1987, Orko 1987)

El mecanismo por el cual los agentes agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos potencian los efectos de los agentes anestésicos volátiles no está todavía muy claro, de hecho todavía no está claro el mecanismo de acción de los agentes anestésicos volátiles. Parece ser que el halotano activa de una manera reversible los canales de K⁺ causando hiperpolarización y depresión de la excitabilidad neuronal (Nicol 1982). Los agentes agonistas alfa-2 producen aumentos similares de K⁺ inhibiendo la conducción neuronal (Aghajanian 1982, North 1985), aunque utilizando tipos distintos de receptores, hecho que se demuestra por la inutilidad de los antagonistas alfa-2 para revertir la anestesia con halotano (Bloor 1982)

Adrenorreceptores alfa2 y nivel de respuesta

El nivel de respuesta comprende activación motora. El aumento de la reactividad en diferentes regiones cerebrales va acompañado por respuestas autónomas,

como son el aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria y de la presión arterial, y es el resultado de la estimulación externa.

Electroencefalográficamente el estado de alerta se observa como una desincronización de la actividad cortical. Esto esta regulado por varios mecanismos cerebrales, que incluyen la formación reticular que más tarde fue dividida en áreas con acciones específicas. Estas áreas localizadas en el tallo cerebral reciben información sensorial y aumentan el nivel de respuesta cerebral para trasmitirla al cerebro anterior (Neocortex, ganglios basales, sistema límbico) vía tálamo.

Algunos núcleos dentro de la formación reticular tienen proyecciones diseminadas hacia el cerebro anterior y a través de estas proyecciones se modula su actividad, aumentando la recepción sensorial, consciencia y respuesta motora.

El nivel de respuesta se define como la reactividad en las regiones cerebrales por las cual estas, pueden reaccionar normalmente a estímulos externos o internos. La regulación del nivel de respuesta se realiza a través de varios sistemas paralelos que utilizan diferentes mediadores químicos.

La sedación es una disminución del nivel de respuesta, cuando esta se produce disminuye el comportamiento espontaneo y las reacciones a los estímulos. En un animal sedado la transmisión del dolor y las reacciones frente a este están atenuadas, por lo que es difícil discernir si la analgesia se debe a un verdadero bloqueo de los canales del dolor o a una disminución general del nivel de respuesta.

El nivel de respuesta es más alto debido a los mecanismos noradrenérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos (Monti,1982, Lin 1988).La transmisión serotoninérgica

y colinérgica juegan también un importante papel en la regulación del nivel de respuesta. Varios neuropéptidos pueden actuar también como moduladores en conjunción con los transmisores clásicos.

Debido al hecho de que las lesiones neonatales en esta zona no conducen a grandes cambios en el nivel de respuesta en el momento de la lesión o de su vida posterior, se podría deducir, que la manipulación farmacológica de uno solo de estos sistemas de transmisión no perjudicaría gravemente los mecanismos de alerta. Los antihistaminicos H1 producen sueño y los antagonistas de los receptores de dopamina pueden inducir sueño cuando se administra en elevadas dosis (mecanismo de acción de los neurolepticos). Es un hecho que los agonistas alfa-2 inducen sedación y analgesia. La sustancia clásica clonidina induce sedación dosis dependiente en diferentes especies (Kleinlogel, 1975, Putkonen 1977), la xilacina (Hsu 1981) otro agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 es ampliamente utilizada en veterinaria por su potente acción sedante.

La acción sedante de los fármacos agonistas de los adrenorreceptores alfa-2 tras su administración sistémica (Cedarbaun 1976) o microinyección (Cedarbaun, 1977, De Sarro 1987) se suele atribuir a su capacidad para activar las neuronas del Locus coeruleus (LC) que está situada en la parte baja del tallo cerebral. Este efecto se bloquea por los antagonistas de los adrenorreceptores alfa-2 como el piperoxan (Aghajanian, 1977). Parece ser que las neuronas del LC están sujetas a un mecanismo de control inhibitorio mediado por los receptores alfa-2.

La estimulación eléctrica del LC conduce al estado de alerta, y debido a que el estímulo sensorial principalmente el dolor, activa las neuronas del LC (Korff, 1974), el concepto de un sistema de activación reticular ascendente (Moruzzi, 1949) está representado por el LC. La clonidina administrada por vía intravenosa reduce la activación espontánea

del LC pero también la respuesta a estímulos sensoriales, mientras que los antagonistas de los adrenorreceptores alfa-2 tienen el efecto contrario.

No existe control virtual del cerebro anterior sobre el LC y por lo tanto el aprendizaje, memoria y emociones como la ansiedad no pueden influir en la reactividad del LC (Aston-Jones 1987). El LC tiene prolongaciones diseminadas hacia el cerebro anterior (Moore 1979) y su estimulación aumenta el contenido del AMP cíclico en la corteza cerebral (Korf, 1979). La aplicación directa de noradrenalina (Quach, 1978) o metoxamina (agonista alfa1) sistémica aumenta los niveles corticales de AMP cíclico, efecto que es completamente bloqueado por la clonidina. En el sistema límbico, sin embargo, los receptores noradrenérgicos que median el aumento del AMP cíclico, no son los receptores alfa típicos y las respuestas estimuladoras son bloqueadas por el propranolol que es un beta bloqueante (Mobley ,1979).

Los receptores alfa 2 se encuentran en las terminaciones presinápticas de las neuronas noradrenérgicas y otras neuronas. La liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas inhibe estas terminaciones por medio de un mecanismo de autorreceptores inhibitorios que pueden ser bloqueados por bloqueantes alfa-2 como el piperoxan (Cedarbaum, 1976) o por la yohimbina, pero no por betabloqueantes. La clonidina y los compuestos afines a la midazolina disminuyen el intercambio de noradrenalina en el SNC.(Anden,1970) , este efecto se debe evidentemente a los adrenorreceptores alfa-2 ya que estas acciones son contrarrestado por la yohimbina, el piperoxan y la tolazolina pero no por el antagonista selectivo de los adrenorreceptores alfa-2, prazosin (Famebo,1971, Starke 1973). La administración de yohimbina induce al estado de alerta (Leppavuori, 1980), aparentemente porque libera a las neuronas del LC y a las terminales dopaminérgicas de la autoinhibición producida por la noradrenalina endógena.

Existe también evidencia de la existencia de receptores alfa 2 postsinápticos de alta afinidad en las neuronas de la corteza central. Estos receptores postsinápticos pueden mediar la inhibición de la actividad cortical y disminuir la atención. La disminución de la noradrenalina del cortex frontal en la rata disminuye la capacidad para centrar la atención (Mason 1980)

Los mecanismos de los receptores de membrana han sido muy estudiados como mediadores de la anestesia general. La anestesia se ha asociado siempre a cambios en la fluidez y solubilidad de la matriz lipídica de la membrana. Se aumentarían bastante las posibilidades de controlar la anestesia, si se pudieran desarrollar anestésicos generales con acciones específicas a nivel de receptores. Estos fármacos preferentemente se enfocarían hacia receptores que se situaran en estructuras del cerebro anterior que intervienen en el nivel de respuesta, como los receptores de adenosina (Phillis 1981) o los receptores adrenérgicos alfa2.

Se ha descrito en la rata una interacción entre los mecanismos noradrenérgicos y de la anestesia con barbitúricos (Mason, 1980). El bloqueo de los receptores betaadrenérgicos aumenta el tiempo de sueño después de los barbitúricos. Se observó que esto no era debido a las propiedades estabilizantes de la membrana sino a un bloqueo específico de los receptores beta-2. Es muy posible que posteriores investigaciones siguiendo esta línea puedan conducir a conceptos nuevos sobre la inducción y recuperación anestésica.

Mecanismos moleculares de la acción anestésica de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2

Recientes investigaciones, describen los mecanismos moleculares del papel de estos receptores en la acción anestésica. Parece que la capacidad de los agonistas de los adrenorreceptores alfa-2 para disminuir las necesidades de los anestésicos, está relacionada con sus efectos de inhibidores centrales de la neurotransmisión (Maze 1987). Esta afirmación se basa en el papel regulador de la neurotransmisión noradrenérgica en el grado de anestesia (Mueller, 87, Johnston, 75). Sin embargo, es posible una nueva explicación para las acciones anestésica y analgésica de los agonistas alfa-2.

La reducción de las necesidades de anestésicos volátiles tras la utilización de Azepevole, agente selectivo agonista alfa-2, se produce de manera dosis-dependiente, llegando incluso a disminuir el 85% de la CAM del halotano (Maze, 1988). La acción de reducción sobre la CAM del azepevole, puede ser bloqueada con idazoxan (antagonista alfa-adrenérgico), pero no por la naloxona un antagonista de los receptores opiáceos. La disminución dosis-dependiente de la noradrenalina circulante que se produce por la administración del azepevole no parece ser suficiente para producir una disminución de la CAM en un 85%, ya que la interrupción de todos los caminos noradrenérgicos centrales solo reduce en un 40% la CAM. (Mueller, 1987, Roizen, 1978).

La administración de medetomidina produce también una reducción en la CAM del halotano (Vickery, 1988). Igualmente, la utilización de dexmedetomidina en ratas disminuye de manera dosis-dependiente la CAM anestésica.

En un estudio realizado para determinar los mecanismos en los caminos monoaminérgicos mediados por la acción de la dexmedetomidina en ratas, los animales fueron depleccionados de catecolaminas centrales con DSP-4 o 6-hidroxidopamina. Estas

ratas presentaron una CAM un 40% más baja que la del grupo control, pero después de la administración de dexmedetomidina, se produce una drástica reducción de nuevo en dicha CAM. Estos datos sugieren que los mecanismos que median en la reducción de la CAM por la administración de agonistas alfa-2 pueden ser debidos a factores de los receptores presinápticos alfa-2 en las neuronas noradrenérgicas. (Segal, 1988)

La dexmedetomidina produce un efecto hipnótico dosis-dependiente. Usando antagonistas de los receptores adrenérgicos, se establece la implicación de los adrenoreceptores alfa-2 centrales en esta acción hipnótica, que no esta mediada por los receptores adrenérgicos alfa-2 periféricos u otros adrenorreceptores centrales (Aanta, 1989) La dexmedetomidina tiene efecto hipnótico. Las propiedades anestésicas de la dexmedetomidina son debidas a la selectividad por el isorreceptor (alfa-2C10 o alfa-2 C4) (Regan, 1989).

Los mecanismos moleculares de analgesia y anestesia general son desconocidos. Los agonistas adrenérgicos alfa-2 representan una nueva especie de agentes hipnoticos-anestésicos debido a su selectividad por lugares específicos de unión y a los sistemas recientemente descritos de la trasmisión de la señal a través de la membrana por el cual, estos compuestos ejercen sus respuestas biológicas. Estas características han facilitado una caracterización sistemática de los compuestos moleculares involucrados en la acción anestésica de los alfa-2 agonistas. (Fig.8).

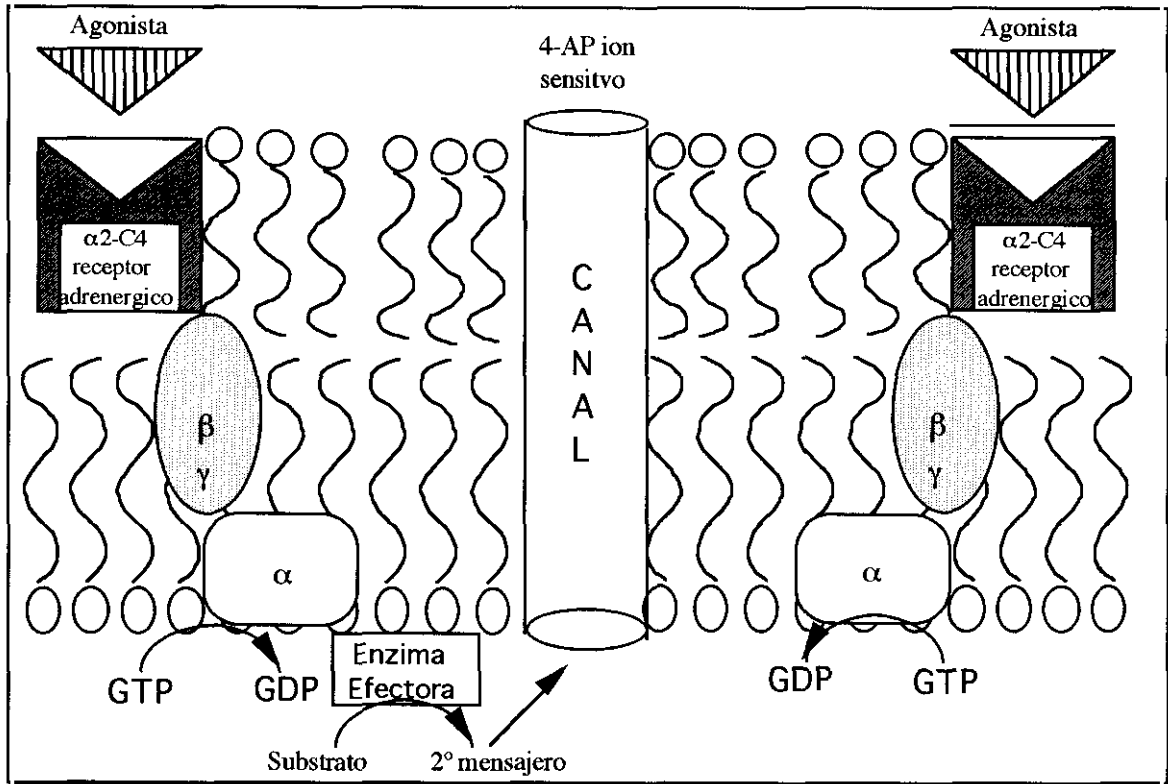


Fig.8: Mecanismo propuesto de transmisión de la señal a través de la membrana, mediante el cual los agonistas alfa-2 ejercen su acción anestésica:

El agonista adrenérgico alfa-2 se une al isorreceptor postsináptico alfa-2-C4. Lo que induce un cambio en la conformación en la toxina pertussis (PTX), proteína sensible a unirse a un nucleótido de guanina (G-Proteína), de tal forma que el GDP (guanosin-difosfato) unido en la subunidad alfa de esta G proteína es sustituido por el GTP (guanosin-trifosfato). Esta unión regula el canal sensible 4 aminopiridina, bien directamente a través de la Gproteína o indirectamente por medio de un cambio en la actividad de un enzima efector que cambia el contenido intracelular o la actividad de un segundo mensajero que regula una cascada bioquímica que modula el canal iónico de la 4 aminopiridina.

Dolor

La clonidina y la xilacina tienen efectos antinociceptivos que son contrarrestados por el antagonista de los adrenorreceptores alfa-2 idaxozan (Nolan, 1987). En otro estudio se encontró que tanto los agonistas alfa2 como los alfa 1 son antinociceptivos y sus efectos son bloqueados por el antagonista alfa-2 idazoxan y por el antagonista alfa1 WB 401 respectivamente (Hayes, 1986).

La conclusión de estos trabajos es que tanto los receptores alfa-1 como los alfa-2 pueden contribuir en los efectos analgésicos de los compuestos noradrenérgicos, mientras que en el mismo estudio se vio que solamente los agonistas alfa-2 inducen sedación.

La noradrenalina inhibe la transmisión de los impulsos nociceptivos cuando se aplica iontoforéticamente en las interneuronas del asta dorsal (Belcher, 1978) o tópicamente en la médula espinal (Reddy, 1980). En la oveja la clonidina intratecal bloquea la transmisión del dolor, hecho que es contrarrestado por el antagonista alfa-2 idazoxan, pero no por el antagonista alfa-1 prazosin o por la naloxona, lo que indica que este efecto está mediado por receptores alfa-2 y no por los receptores opiáceos (Eisenach, 1987).

Las neuronas del LC proporcionan un impulso descendente hacia el asta dorsal y pueden ser responsables de la analgesia mediada por los receptores alfa. El LC se activa por estímulos dolorosos (Korf, 1974), la estimulación eléctrica del LC induce analgesia (Margalit, 1979) por una inhibición de las neuronas del asta dorsal.

Mientras que la analgesia inducida por la estimulación del LC puede ser antagonizada por la naloxona indicando la intervención de encefalinas o mecanismos similares (Margalit, 1979*), la inhibición de las neuronas del asta dorsal producida por la estimu-

lación del LC no esta influenciada por la Naloxona. A nivel espinal el control del dolor mediante los mecanismos noradrenérgicos y opiáceos son independientes uno del otro.

El control descendente de la transmisión del dolor por la 5-hidroxitriptamina de las neuronas del núcleo del rafe es bien conocido. La administración de noradrenalina en el rafe cerebral inhibe la proyección de las neuronas sobre el asta dorsal. (Behbehani, 1981) La administración de fentolamina disminuye la transmisión del estímulo noioceptivo. Esto implica que hay una reacción antagónica entre la noradrenalina y la 5-hidroxitriptamina a nivel del tallo cerebral, mientras que tienen acción sinérgica a nivel de la médula espinal.

Efectos regulados por los receptores adrenérgicos centrales

La estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos de la médula ventrolateral induce la disminución del tono simpático, lo que se manifiesta como una reducción de la presión arterial acompañada de bradicardia (Schmitt, 1971, Kobinger 1978, Van Zwieten 1983). Los estudios cuantitativos de la relación estructura-actividad han demostrado una excelente correlación entre la potencia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 y la reducción de la presión arterial

La administración intravenosa de los agentes agonistas de los receptores adrenergicos alfa-2 produce una respuesta presora inmediata que está causada por la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 periféricos arteriales (Ruffolo, 1982). Esta respuesta se ha observado también en el hombre tras la administración intravenosa de clonidina (Onesti, 1971). Esta respuesta generalmente es de corta duración y está seguida de una hipotensión que es el resultado de la estimulación a nivel central de los receptores adrenérgicos alfa-2. En cuanto a la frecuencia cardiaca, esta disminuye inmediatamente después de la administración y continua reducida durante todo el tiempo de acción del fár-

maco. Si este es administrado directamente en el sistema nervioso central, la respuesta presora no se observa (Ruffolo,1982a,b). La bradicardia asociada con la acción de los agentes agonistas de los receptores alfa-2, puede resultar en parte de su acción periférica presináptica en el corazón (Drew, 1976, Misu, 1982).

A la vez que la administración de fármacos agonistas de los adrenorreceptores alfa-2 reduce el tono simpático, pueden aumentar el tono parasimpático. Esto se ha demostrado con la potenciación del reflejo de bradicardia inducida por la administración intravenosa de un agente presor como la angiotensina II (Kobinger,1978, Connor,1982). Esta acción requiere la penetración de los agentes agonistas alfa-2 en el SNC (Kobinger,1978), pero su lugar de acción preciso, no ha sido todavía establecido (Gillis, 1985).

Los receptores postganglionares alfa-2 están presentes en las fibras lisas vasculares arteriales, lo que se ha demostrado evidenciando la respuesta vasoconstrictora producida por la administración intravenosa de fármacos agonistas de los receptores alfa-2. Esta respuesta está producida por la alta selectividad de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 como el B-HT 920, B-HT 933 y UK 14,304 y es bloqueada competitivamente por los antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos alfa-2 como son la rauwolscina y el idazoxan. Pero sin embargo, el prazosin, un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1, es completamente ineficaz para el bloqueo de esta acción (Bentley, 1977, Docherty,1979,Drew,1979).

La activación de los receptores alfa-2 produce efectos como son: sedación, analgesia, disminución de la ansiedad, hipotensión, bradicardia, hipotermia, inhibición de las funciones secretoras y motoras del tracto gastrointestinal.

El importante papel que sobre la regulación de la vigilancia de las neuronas noradrenérgicas en el Locus Coeruleus es muy conocido (Stenberg, 1986). Los ago-

que se ha demostrado en varias experiencias usando diferentes estímulos dolorosos (Paalzow 1982).

Los lugares sensitivos noradrenérgicos relacionados con la analgesia han sido localizados en la médula espinal y en los centros superiores incluido el locus coeruleus (Stenberg 1986). El locus coeruleus recibe inervación directamente de las rutas del dolor en la médula espinal y en los núcleos nerviosos craneales.

Los mecanismos centrales noradrenérgicos, especialmente el hipotálamo es importante en el control de la temperatura corporal. Los agonistas alfa-2 producen hipotermia dosis-dependiente en rata (Livingston 1984,Virtanen 1985)

Los adrenorreceptores alfa-2 regulan numerosas funciones gastrointestinales incluyendo la motilidad intestinal y la secreción gástrica. Estas respuestas están mediadas por los adrenorreceptores alfa-2 localizados en las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas y en el cerebro. La activación de los receptores inhibe la liberación de acetilcolina (DiJoseph, 1984)

Perfiles farmacológicos de la xilacina

Químicamente la xilacina es: Clorhidrato de 5, 6-dihidro-2 (2,6-xilidino) (dimetil - fenilamina) - 4H - 1, 3-tiacina

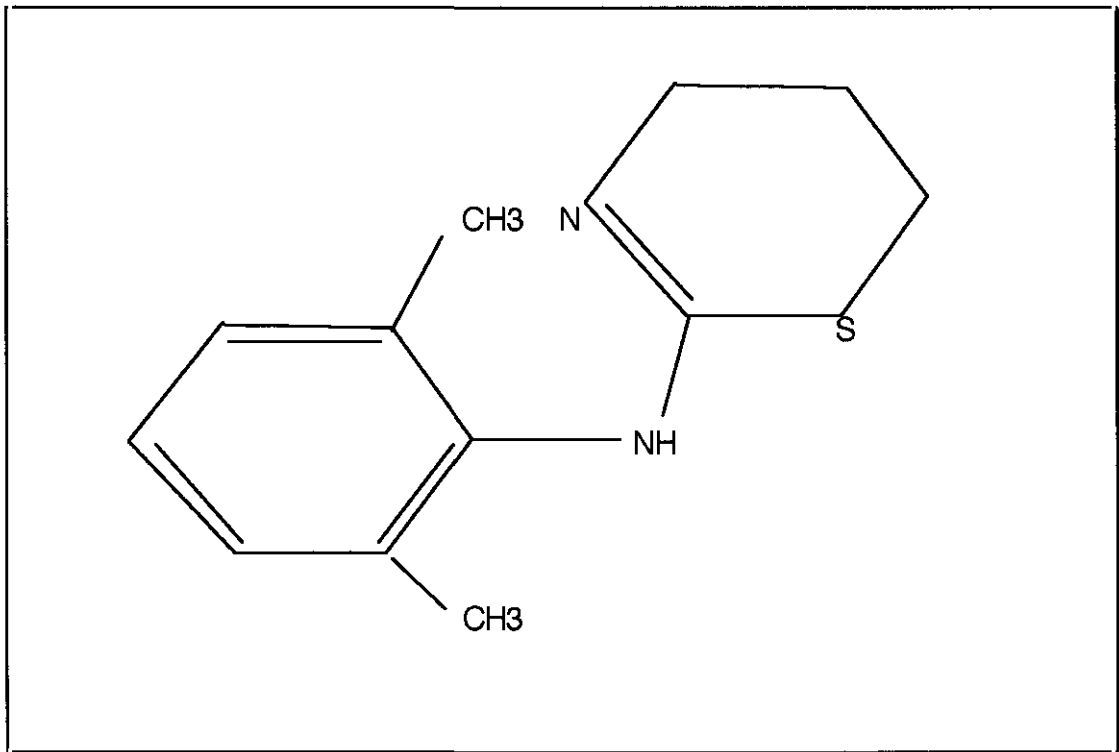


Fig.9 Estructura química de la xilacina

Farmacológicamente la xilacina se clasifica como fármaco analgésico y sedante. Presenta algunas características semejantes a la morfina, pero no produce efectos excitatorios sobre el SNC. Estudios electroencefalográficos sugieren que este fármaco activa los alfa-adrenorreceptores centrales.

La xilacina es un agente alfa-simpaticomimético con potente acción anti-nociceptiva o analgésica y como su efecto es antagonizado por la yohimbina que es un agente antagonista de los receptores alfa-adrenérgicos, parece que este fármaco

ejerce aquí sus principales acciones , aunque su afinidad por los receptores alfa-2 adrenérgicos es 100 veces menor que la detomidina (Virtanen, 1985)

La xilacina produce una marcada reducción en la motilidad de propulsión del intestino (Adams, 1984,Roger, 1987,Rutkowski,1989), induce hiperglucemia (Angel,1988), efecto que esta mediado por la estimulación de los receptores alfa-2 localizados en las células beta pancreáticas, las cuales inhiben la secreción de insulina.

La xilacina aumenta el volumen de la diuresis, ocurriendo el máximo flujo entre el minuto treinta y sesenta después de su administración.

La administración de xilacina altera la termorregulación produciendo un aumento transitorio de la temperatura. También aumenta el tono uterino en hembras aunque no ha sido demostrado que produzca abortos (Katila, 1988)

Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se excretan por orina (Garcia Villar, 1981). La administración intravenosa produce unos rápidos efectos, debido a su alta afinidad lipídica y rápida entrada en el cerebro. El pico de efecto se obtiene a los 3-5 minutos y la semivida en plasma es aproximadamente de 45 minutos

La xilacina también origina relajación muscular por inhibición de la transmisión intraneuronal de impulsos a nivel central del SNC y presenta efecto emético a través de un efecto estimulante directo sobre el centro emético

Perfiles farmacológicos de la detomidina

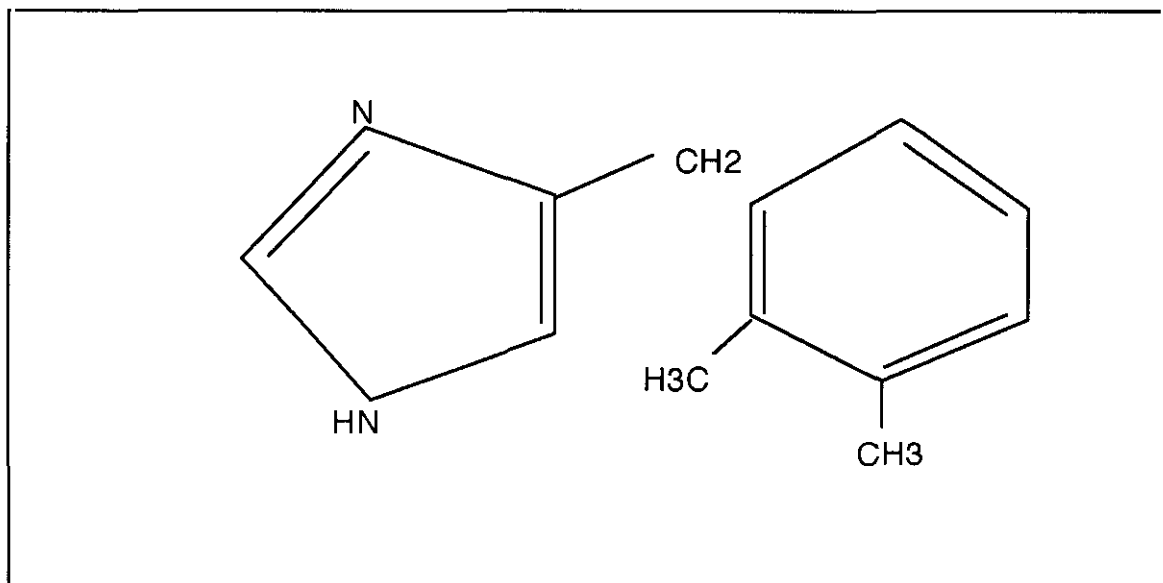


Fig. 10 Estructura química de la detomidina

Las interacciones de la detomidina sobre los adrenorreceptores ha sido estudiado "in vitro" utilizando preparaciones tisulares aisladas y metodología de unión a los receptores.

La detomidina es un compuesto con potente afinidad y alta selectividad por los adrenorreceptores alfa-2, que combina su alta solubilidad lipídica consiguiendo una rápida penetración en cerebro, es rápidamente metabolizada en metabolitos inactivos, siendo la duración de su acción dosis-dependiente

Se ha visto que la estimulación por la detomidina de los receptores alfa-2 en el cerebro, inducen un modelo característico de respuestas farmacodinámicas que incluyen sedación, analgesia, bradicardia e hipotensión

El efecto más aparente de este fármaco es la facilidad para producir sedación y disminuir el nivel de vigilancia. La sedación que produce la detomidina ha sido cuantificada mediante modelos animales clásicos, como por ejemplo el alargamiento dosis dependiente del tiempo de anestesia inducido por barbitúricos en ratones (Virtanen, 1985)

La detomidina tiene potentes efectos antinociceptivos, dosis dependientes en modelos experimentales en los que se utilizan distintos estímulos dolorosos en ratas y ratones.

Estudios para la determinación del poder analgésico de este fármaco realizados con ratones determinan que dosis de 30 $\mu\text{g/kg}$ inducen respuestas positivas en la inhibición del test de Koster del ácido acético (Mac Donald, 1989), aunque un problema importante en estas pruebas es la dificultad para distinguir entre la verdadera analgesia y la incapacidad de reaccionar al estímulo doloroso. Aunque con las dosis que aumentan el umbral nociceptivo no se manifiestan signos de depresión, lo que indica que se produce una verdadera analgesia

Todos los agonistas alfa-2 inducen un patrón de cambios característicos en el sistema cardiovascular, bajas dosis de Detomidina disminuyen la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Savola, 1985); si se aumentan las dosis el componente postsináptico vasoconstrictor restaura parcialmente la presión arterial, aunque la frecuencia cardíaca permanece disminuida

La detomidina induce hipotermia que en el caso de la rata puede llegar a ser de 3°C por debajo de la temperatura normal del animal (Mac Donald, 1988). La detomidina administrada a bajas dosis causa hipotermia que puede ser bloqueada con el antagonista yohimbina y a dosis más altas la temperatura vuelve a ser normal o superior a la normal.

Varios estudios han demostrado que la detomidina es capaz de producir midriasis en rata a través de la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2 (Hsu 1981,Virtanen 1985)

Perfiles farmacológicos de la medetomidina

La medetomidina es un derivado metilado de la detomidina

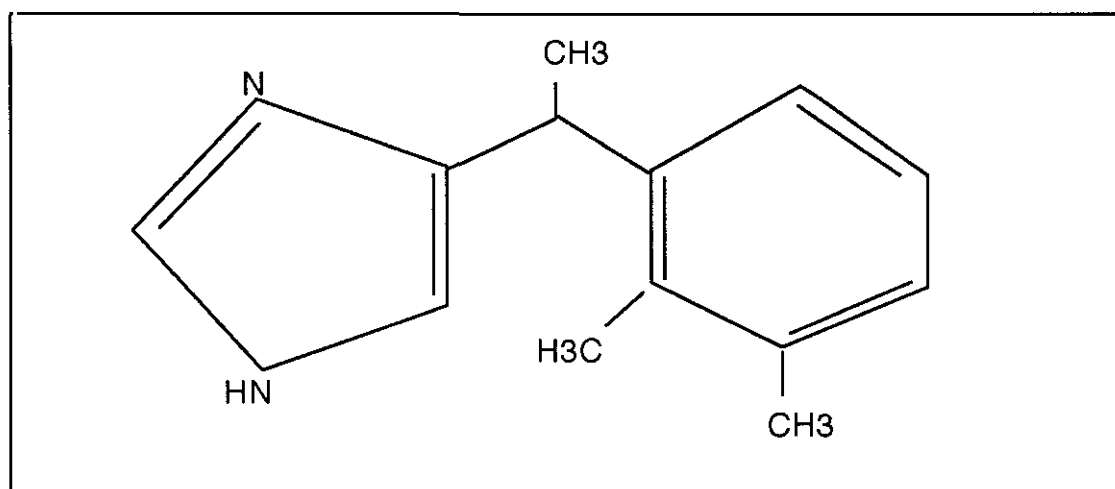


Fig.11 Estructura química de la medetomidina

Es un nuevo compuesto con una gran actividad selectiva sobre los alfa-2 adrenorreceptores que presenta propiedades sedantes y analgésicas en los pequeños animales.

El perfil de la medetomidina como un agonista alfa-2 adrenoreceptor ha sido estudiado utilizando modelos "in vivo" e "in vitro". Experiencias de unión a las membranas cerebrales de la rata han demostrado que la medetomidina tiene alta afinidad frente a los receptores alfa-2 y baja afinidad por los receptores alfa-1 (Virtanen 1988a). De estos resultados es posible calcular una relación de la selectividad alfa-2/alfa-1, y es posible observar que es mucho más alto para la medetomidina (1620), que para la detomidina (260), y que para la xilacina (160).

Perfiles farmacológicos del atipamezol

El Atipamezol es el(4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) -1H - imidazol hidroclo-
ridrato MPV-1248 ; Farnos Group Ltd.)

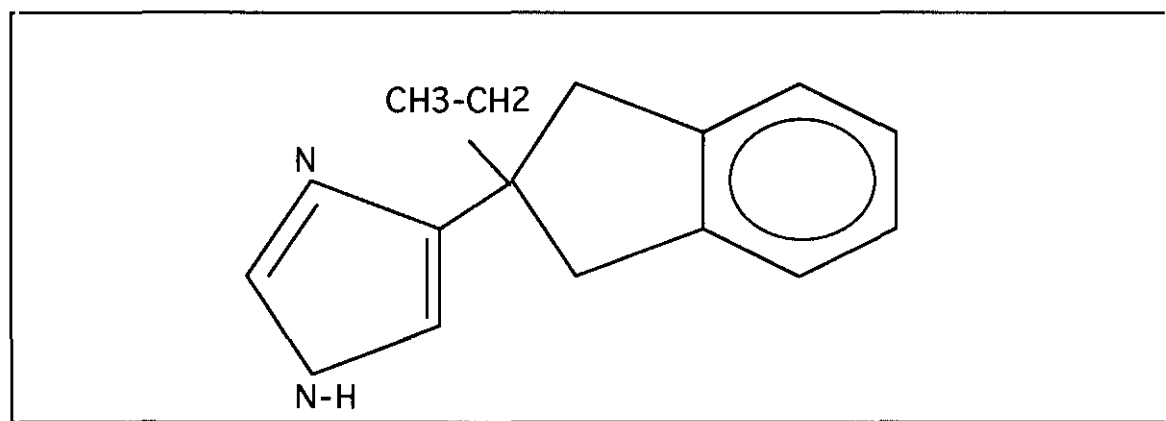


Fig.12 Estructura química del atipamezol

Es un nuevo , potente y selectivo agente antagonista alfa-2 que es capaz de contrarrestar los efectos de la medetomidina, xilacina y detomidina . El atipamezol, no parece tener otras interacciones significativas a nivel de receptor, siendo más potente y selectivo en los modelos farmacológicos y en animales de laboratorio que el idoxazan y la yohimbina.

Durante los últimos años se han ido acumulando datos sobre el uso de antagonistas alfa-2 por la reversión de los efectos anestésicos o sedantes inducidos por los agentes agonistas alfa-2. La yohimbina sola o combinada con 4-aminopiridina o fisostigmina , idoxazan , tolazolina y el analéptico doxapran se han utilizado en los animales. (Hsu, 1985). En gatos se ha utilizado, yohimbina, tolazolina, prozocina o 4-aminopiridina.

La selectividad en la relación alfa-2 alfa-1, del atipamezol es 200 o 300 veces mayor que el idazoxan o la yohimbina y no tiene actividad sobre los siguientes re-

ceptores: Beta, histaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, opioides, benzodiacepínicos. Igual que lo que ocurre con la yohimbina y la telazolina, el principal efecto del atipamezol está relacionado con un aumento de noradrenalina a nivel central

La administración de antagonistas alfa-2 no está exenta de riesgos. (Hsu, 1987). Frecuentemente tras una administración intravenosa rápida se produce hipotensión y taquicardia, aunque si se administra lentamente y en la dosis adecuada es muy raro que aparezcan reacciones desfavorables en animales sanos. Las posibles repercusiones hemodinámicas desfavorables, irán siendo cada vez menos frecuentes conforme se desarrollen antagonistas más específicos.

Es necesario, todavía, continuar con la valoración de estos antagonistas antes de poder utilizarlos rutinariamente en la práctica veterinaria. Se debe conocer si hay diferencias entre especies y cuáles son las implicaciones de esta variación en cuanto a la sensibilidad ante los agonistas alfa-2, con respecto al perfil farmacodinámico de cada antagonista alfa-2.

1.3 Objetivos

Los objetivos de este trabajo pretenden determinar:

- Acciones de la xilacina, fármaco agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 sobre el sistema cardiovascular, mecánica ventilatoria y efectos analgésicos en la especie porcina

- Acciones de la detomidina, fármaco agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 sobre el sistema cardiovascular, mecánica ventilatoria y efectos analgésicos en la especie porcina

- Acciones de la medetomidina, fármaco agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 sobre el sistema cardiovascular, mecánica ventilatoria y efectos analgésicos en la especie porcina

- Acciones del atipamezol, fármaco antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 sobre el sistema cardiovascular, mecánica ventilatoria y efectos analgésicos en la especie porcina.

2. Material y métodos

2.1 Material

2.1.1. Animales

Para la realización de este trabajo, se utilizarón 30 cerdos cruce de las razas Landrace y Large White, con un peso comprendido entre 15 y 35 Kg de peso , de 2 a 3 meses de edad, sin distinción de sexo, que son los que habitualmente se utilizan en el Servicio de Cirugía Experimental de la Clínica Puerta de Hierro.

Estos animales fueron vacunados contra la enfermedad de Aujeszky y parvovirus porcino y desparasitados con Oxibendazol contra vermes redondos. Una vez que son ingresados en el servicio de colonia de animales de la Clínica Puerta de Hierro, fueron estabulados y observados durante una semana y alimentados "ad libitum" con pienso compuesto. Previamente a la experiencia sufrieron ayuno de 24 horas de ingesta sólida y 4 horas de privación de agua.

2.1.2. Instrumental

2.1.2.1. Anestésico.

Para realizar la anestesia de estos animales se utilizo el siguiente equipamiento:

- Oxígeno procedente de la red general del hospital
- Protóxido de Nitrógeno procedente de la red general del hospital.
- Rotámetros de precisión para la dosificación de Oxígeno y protóxido de Nitrógeno Ohmeda- BOC
- Isoflurano (Abboth)
- Vaporizador de precisión con compensación de temperatura calibrado para la administración de Isoflurano (Ohmeda-BOC)
- Carro de anestesia dotado con válvula de oxígeno de emergencia (Ohmeda-BOC)

- Carro de anestesia dotado con válvula de oxígeno de emergencia (Ohmeda-BOC)
- Circuito semicerrado circular pediátrico dotado con dos válvulas unidireccionales, dispositivo contenedor de cal sodada para la absorción química de CO₂ (Ohmeda-BOC), reservorio de 1,5 l. y válvula de sobrepresión situada en boca de paciente (Ohmeda- BOC).
- Mascara de Hall
- Tubos endotraqueales tipo Portex con manguito de baja presión de los números 5 al 6.
- Laringoscopio de pala larga
- Gasas y cintas de fijación
- Catéteres de teflón tipo Abbocath
- Jeringas de 1, 5, 10 y 20 ml
- Agujas hipodérmicas.
- Monitor de la concentración final corriente de anestésicos halogenados (Ohmeda-BOC) y sistema de acoplamiento al circuito anestésico.

2.1.2.2. Quirúrgico:

Para las maniobras quirúrgicas que se realizaron en esta experiencia se utilizaron:

- Paños de campo
- Pinzas cangrejo
- Bisturí
- Bisturí eléctrico
- Tijeras largas
- Tijeras cortas
- Separador
- Disectores
- Portaagujas
- Pinzas de disección con y sin dientes
- Suturas de seda del número 00
- Gasas
- Suero salino
- Guantes

2.1.2.3. Obtención de valores:

Para la monitorización y recogida de los valores en esta experiencia se utilizó el siguiente equipamiento:

2.1.2.3.1. Parámetros hemodinámicos y cardiovasculares directos:

La medida de los valores de estos parámetros se realizó en una torre integrada de monitorización Helliger con entrada para doce canales de registro con presentación simultánea en pantalla en forma de curva, digitalizando los valores máximo, mínimo y medio en mm de Hg (presiones), latidos por minuto (frecuencia cardíaca) y l/min (Gasto cardíaco) de cuatro de estos. El equipamiento para la recogida de los valores fue el siguiente:

•Presión arterial sistólica, diastólica y media:

- Catéteres de teflón montados sobre guía metálica tipo Abbocath del número 18 G.
- Llaves de tres pasos
- Prolongadores de línea arterial de polietileno Portex ® de 1,5 m de longitud
- Transductor de impulsos mecánicos a eléctricos Helliger.
- Suero salino heparinizado (10 U.I./ml)
- Jeringas de 20 ml (Fabersanitas)

•Presión venosa central:

- " Set "para cateterización venosa constituido por un fijador metálico flexible, catéter de PVC y catéter de teflón con válvula antirretorno, dotado de una derivación en "T" con llave de tres pasos para lavado.

- Catéter Swanz-Ganz con 2 vías, una distal y otra proximal, dotado de un balón inflable y un termistor en la zona terminal del que se utiliza para esta medición, solamente la luz proximal

- Transductor de impulsos mecánicos a eléctricos Helliger.
- Llaves de tres pasos
- Jeringas de 20 ml
- Suero salino heparinizado.

•*Presión de la arteria pulmonar:*

- Mismo equipamiento que para la presión venosa central, pero se utiliza la luz distal del catéter Swanz-Ganz

•*Presión capilar pulmonar*

- Mismo equipamiento que para la presión anterior, pero las mediciones se realizan con el balón terminal inflado

•*Frecuencia cardíaca:*

- 4 electrodos de pinza
- Electrocardiograma en derivación II

•*Gasto cardíaco:*

- Para la medición del gasto cardíaco se utiliza un catéter Swanz-Ganz, es un catéter de polivinilo flexible que presenta una marca cada cinco centímetros, tiene en su interior dos luces una distal que termina al final del catéter y otra

proximal que desemboca a una determinada distancia de la primera, presenta también un balón que se puede inflar con 1,5 ml de aire y un termistor en la zona final .

- Suero salino frio
- Jeringas de 5 ml
- Ordenador para el calculo de área de la curva de gasto cardiaco integrado en la torre de monitorización que cuenta con un termistor para la medición de la temperatura del suero frio.

2.1.3.2 Mecánica ventilatoria.

Para la recogida de los valores de mecánica ventilatoria: Volumen corriente, volumen minuto y frecuencia respiratoria se utilizo el siguiente equipamiento:

- Espirómetro de Wrigth
- Circuito semicerrado circular de administración de agentes anestésicos inhalatorios.

2.1.3.3 Gasometría sanguínea y equilibrio acido-basico:

El material utilizado fue el siguiente:

- Equipo analizador de gases en sangre IL-206
- Jeringas de 2 ml
- Aguja de 19 G
- Heparina sódica

2.1.3.4 Analgesia:

- Pinza mosquito.

2.1.3.Fármacos:

- Xilacina (Rompun ®, Lab Bayer)
- Detomidina (Domosedan ®, Lab. Smith-Kline Beecham)
- Medetomidina (Dormitor ®, Lab. Smith-Kline Beecham)
- Atipamezol (Antisedan ®,Lab.Smith-Kline Beecham)

2.2.- Métodos

Protocolo experimental:

El proceso se puede dividir en tres fases, en la primera se induce al animal a la anestesia y se cateterizan la vena y arteria femorales, En la segunda se administran los fármacos estudiados. En la tercera se procesan las muestras de sangre para la determinación de las presiones parciales de los gases sanguíneos y el equilibrio ácido base.

Se establecieron cinco grupos de seis animales cada uno, atendiendo al fármaco que se les administró:

- I Testigo, suero salino i.v.
- II Xilacina a dosis de 2 mg/kg i.v
- III Detomidina a dosis de 40 μ g iv
- IV Medetomidina a dosis de 40 μ g iv
- V. Atipamezol a dosis de 200 μ g iv

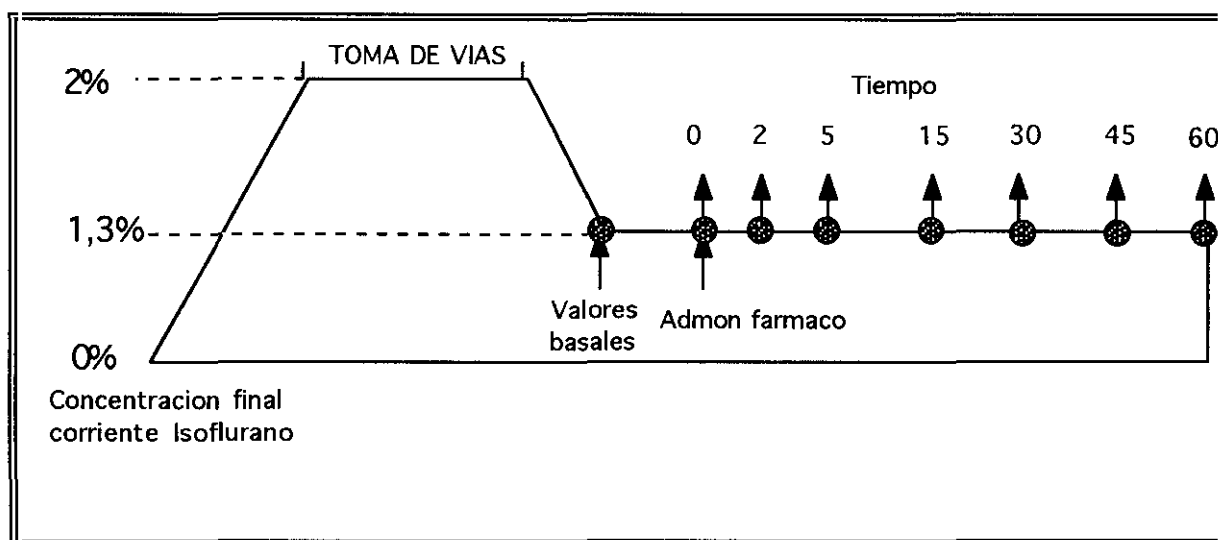


Fig. 13 Esquema del protocolo experimental

3.2.1 Inducción anestésica y cateterización de vías vasculares

Los animales fueron inducidos a la anestesia por vía inhalatoria con isoflurano vaporizado al 5% en una mezcla de oxígeno y protóxido de nitrógeno 30% y 70% respectivamente. Estos agentes se administran por medio de una máscara de Hall adaptada por un lado a las fosas nasales del animal y por otro a un circuito semicerrado circular.

Una vez conseguido un plano anestésico suficiente se realizó la intubación endotraqueal, esta se realizó con el animal en decúbito prono, se procedió a la apertura de la boca con dos cintas de gasa y con la ayuda de un laringoscopio de pala larga se visualizó y deprimió la epiglotis, introduciendo un tubo endotraqueal realizando un giro de 180° para su definitiva colocación en la traquea, se llena el balón que ocluye la traquea con 5 ml de aire, se comprueba la permeabilidad de la vía aérea y se fija el tubo al maxilar superior.

Se suprime posteriormente la administración de protóxido de nitrógeno, se administra oxígeno al 100%. Cuando en el monitor de la concentración final corriente de isoflurano se estabilizó en 2%, se conecta el espirómetro de Wright.

Se efectuó la cateterización de la vena y arteria femorales de acuerdo a la técnica siguiente:

- Se realiza una incisión de 5 cm. de longitud en la región inguinal, donde transcurren estos vasos

- Se disecaron ambos vasos, colocando dos suturas de seda de 2/0 en cada vaso, una proximal y otra distal, a continuación se procede a la ligadura de las suturas distales en ambos.

- En la arteria femoral, a la vez que se tracciona suavemente de la ligadura proximal para evitar la salida de sangre se introduce un catéter tipo Abocath®, del que posteriormente se retira la aguja para evitar la rotura del vaso, se adapta el catéter de teflón a una llave de tres pasos y a un catéter rígido de polietileno que se llena de suero salino heparinizado, que a su vez está adaptado a un transductor que convierte los impulsos mecánicos a eléctricos que serán registrados en la torre integrada de monitorización.

- En la vena femoral a la vez que se tracciona suavemente de la ligadura proximal para evitar la salida de sangre se introduce un fiador metálico flexible sobre el que se inserta un catéter de PVC con punta, sobre el que va montado un catéter de teflón del número 8G, que tiene en un extremo una válvula antirretorno y una llave de tres pasos, posteriormente se retiran el fiador metálico y el catéter de PVC, de manera que en la vena solo queda el catéter de teflón, que permite que a través de la válvula se pueda insertar el catéter Swanz-Ganz. La colocación de este catéter se realiza observando en la torre de monitorización las presiones que se transmiten desde la parte terminal de dicho catéter, con arreglo a la técnica siguiente:

- Se lavan con suero salino heparinizado las luces proximal y distal del catéter. Se adaptan dos llaves de tres pasos a las entradas de dichas luces para poder proceder a su lavado. Se conecta un transductor de presión a la luz distal y la escala del monitor a 1 mm de Hg por cm de pantalla. Se efectúa el calibrado a 0 y se comienza a introducir el catéter, a través de la válvula antirretorno del catéter de teflón insertado en la vena femoral, primero se observa la presión de la arteria femoral, después, se observa la

presión en la vena cava, momento en que se infla con 1,5 ml de aire el balón terminal para que sea arrastrado por el torrente circulatorio a la aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar.

3.2.2 *Mantenimiento anestésico:*

Una vez cateterizados los vasos se infiltra la zona con lidocaina al 2%, para evitar el posible dolor de la incisión quirúrgica y que a su vez este influya en los parámetros hemodinámicos y se disminuye la concentración administrada de anestésico hasta que la concentración final corriente se sitúa en 1.3% (aproximadamente 1 CAM), concentración que se deja fija hasta el final de la experiencia.

Registro de valores basales:

Cuando la concentración final corriente de isoflurano se estabiliza en 1,3% se procede a recoger los parámetros que vamos a considerar basales y que son los del punto de partida de la experiencia. Los valores basales recogidos se relacionan en la tabla 7

<ul style="list-style-type: none"> - Presión arterial diastólica - Presión de la arteria pulmonar media - Volumen minuto - Frecuencia respiratoria - Volumen sistólico - Resistencia vascular sistémica - Presión de perfusión coronaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Presión arterial media - Presión capilar pulmonar - Volumen corriente - Presencia o ausencia de analgesia - Rendimiento cardíaco - Resistencia vascular pulmonar - Gases en sangre arterial
---	---

Tabla 7 Parámetros estudiados

Registro de valores :

En esta fase se recogen los valores citados en la tabla 7, a los 2, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos

La medición de los parámetros de mecánica ventilatoria se realiza por medio del espirómetro de Wrigth que permite conocer el volumen de gas espirado o volumen corriente (VC) en cada respiración y el volumen de gas espirado en un minuto (VM).

La medición del gasto cardíaco (GC) se efectúa por el método de termodilución, conectando la luz distal del catéter Swanz Ganz a un ordenador integrado en la columna de monitorización. El principio utilizado es el siguiente: El ordenador por medio del termistor integrado en el catéter, determina la temperatura sanguínea del animal, también conoce la distancia entre el termistor y la salida de la luz proximal del catéter, así como la temperatura y el volumen del suero frío que se administra por la luz proximal. Por la administración de este suero frío se produce una disminución de la temperatura sanguínea durante el trayecto de la salida de la luz proximal que es registrada por el termistor con lo que el ordenador puede calcular el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto.

La medición de la presión en la arteria pulmonar (PAP) se realiza conectando un transductor de presión a la entrada de la luz distal del catéter Swanz-Ganz, ya que la salida distal esta colocada en dicha arteria y trasmite la presión existente en esa zona al osciloscopio que la presenta en forma de curva y digitaliza los valores

La medición de la presión capilar pulmonar (PCP) se realiza conectando un transductor de presión a la entrada de la luz distal del catéter Swanz-Ganz, lo que permite por el osciloscopio el análisis gráfico de la presión existente en esa zona, presentandola en forma de curva y digitalizando sus valores. A diferencia de la medida anterior, esta se realiza inflando el balón distal del catéter con lo que solo mide la presión de retorno de la circulación capilar pulmonar.

La medición de la presión venosa central (PVC) se realiza conectando un transductor de presión a la entrada de la luz proximal del catéter Swanz-Ganz, cuya salida esta situada a nivel de la vena cava lo que permite por el osciloscopio el análisis gráfico de la presión existente en esa zona, presentandola en forma de curva y digitalizando sus valores.

Las mediciones de presión sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), se realizan conectando un transductor de presión al catéter rígido de la arteria femoral que la presenta en forma de curva y digitaliza los valores

Periódicamente y antes de cada medición, se procede al lavado de ambos catéteres con una solución de suero salino heparinizado (10 U.I heparina/ml) para evitar la coagulación y la posible amortiguación de las ondas de presión tanto venosas como arteriales.

La frecuencia cardiaca se monitoriza mediante electrocardiografia en derivación II, para lo que se sitúa un electrodo en cada extremidad del animal.

Las medidas hemodinámicas indirectas se calcularon de la siguiente manera:

- Resistencia vascular sistémica:

$$RVS = PAM - PAD \times 80 / GC$$

- Resistencia vascular pulmonar

$$RVP = PAP - PCP \times 80 / GC$$

- Volumen sistólico:

$$VS = GC \times 1000 / FC$$

- Presión de perfusión coronaria

$$PPC = PAD - PCP$$

- Rendimiento cardíaco

$$RC = PAS \times FC$$

- Índice cardíaco

$$IC = GC / kg$$

La valoración de la analgesia se realizó evaluando la sensibilidad profunda mediante el pinzamiento del pliegue interdigital con una pinza. Se analizó la presencia o ausencia de reacción frente al estímulo doloroso, clasificando la respuesta en positiva o negativa

Por medio de una jeringa heparinizada se extrajeron 2 ml de sangre arterial de forma anaerobia del catéter insertado en la arteria femoral que fue conservada en hielo para después ser procesada

2.2.3. Procesado de valores de presión parcial de gases en sangre y equilibrio ácido-base:

Las muestras de sangre arterial recogida en los puntos del estudio es procesada en un analizador automático de gases en sangre que proporciona los siguientes valores:

- pH
- pO₂
- pCO₂

2.3. Método estadístico:

El estudio estadístico se efectuó realizando una comparación mediante análisis de varianza (ANOVA) entre los fármacos y un ANOVA comparando la evolución de cada fármaco en el tiempo.

Posteriormente se realiza el "test" de comparaciones múltiples de Newman-Keuls. Siempre se valoran niveles de significación inferiores al 0.05.

Los datos fueron procesados mediante un sistema informático MICROVAX-II, adscrito al Servicio de Bioestadística de la Clínica Puerta de Hierro

3.- Resultados

Los resultados obtenidos en este trabajo se pueden dividir de la siguiente manera:

- **Parámetros cardiovasculares:**

- Gasto cardíaco
- Índice cardíaco
- Frecuencia cardiaca
- Volumen sistólico
- Presión arterial sanguínea sistólica
- Presión arterial sanguínea media
- Presión arterial sanguínea diastólica
- Presión venosa central
- Presión de perfusión coronaria
- Rendimiento cardíaco
- Presión media en arteria pulmonar
- Presión media en capilar pulmonar
- Resistencia vascular
- Resistencia vascular pulmonar

- **Parámetros respiratorios:**

- Frecuencia respiratoria
- Volumen minuto
- Presión Parcial de CO₂ en sangre arterial

- **Analgesia**

- **Equilibrio ácido-básico:**

- pH en sangre arterial

Todos los valores se expresan en forma de tabla y gráfico con los valores medios y el error estándar y tablas con la significación estadística.

Gasto cardíaco

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	3,60±0,6	2,68±0,6	2,97±0,6	3,23±0,5	3,50±0,5	3,38±0,5	3,33±0,6
Detomidina	3,22±0,3	2,32±0,2	2,35±0,2	2,70±0,3	3,00±0,3	2,95±0,4	2,82±0,3
Medetomidina	3,22±0,3	2,32±0,2	2,35±0,2	2,70±0,3	3,00±0,3	2,95±0,4	2,82±0,3
Atipamezol	3,58±0,5	3,47±0,3	3,45±0,3	3,53±0,3	3,68±0,4	3,60±0,3	3,55±0,3
Salino	3,32±0,5	3,25±0,3	3,12±0,3	3,42±0,4	3,43±0,4	3,25±0,4	3,52±0,5

Tabla GC I. Se expresa en litros/minuto

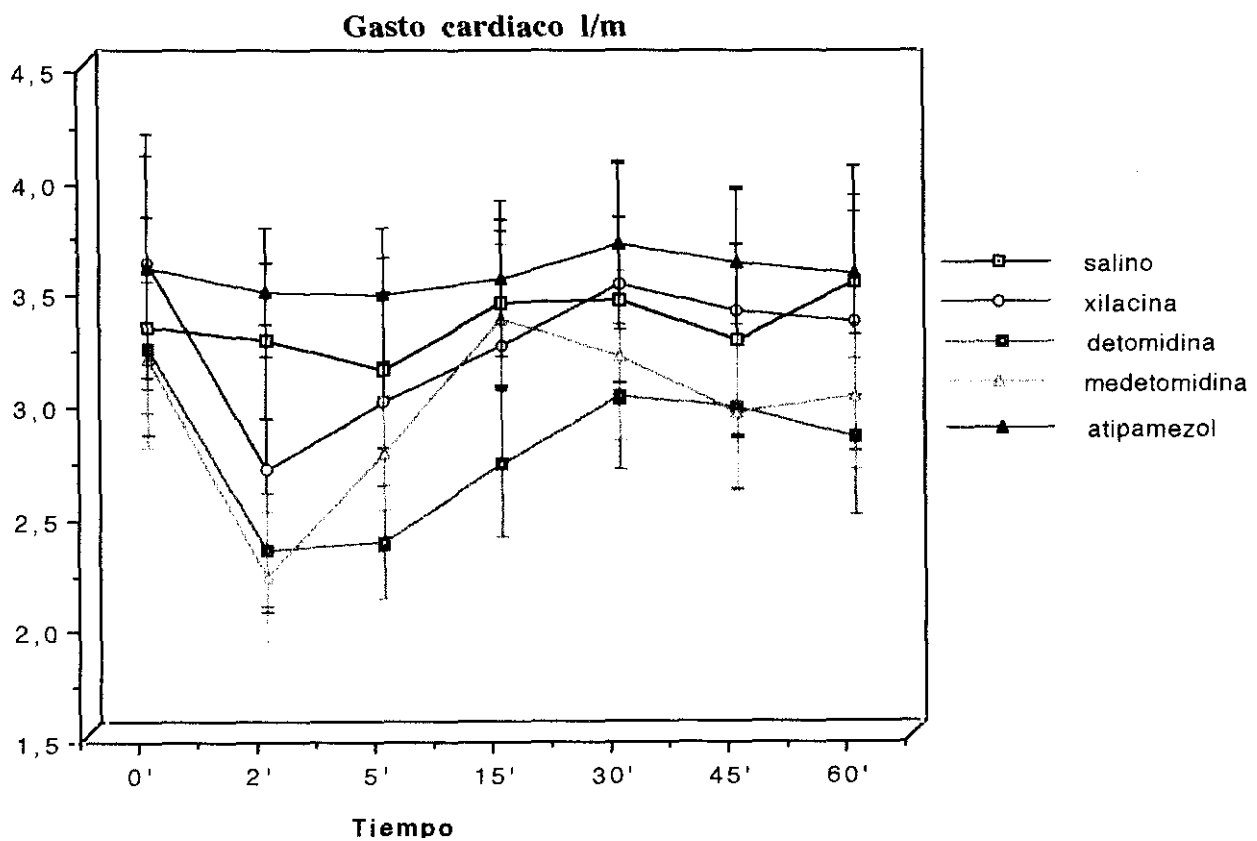
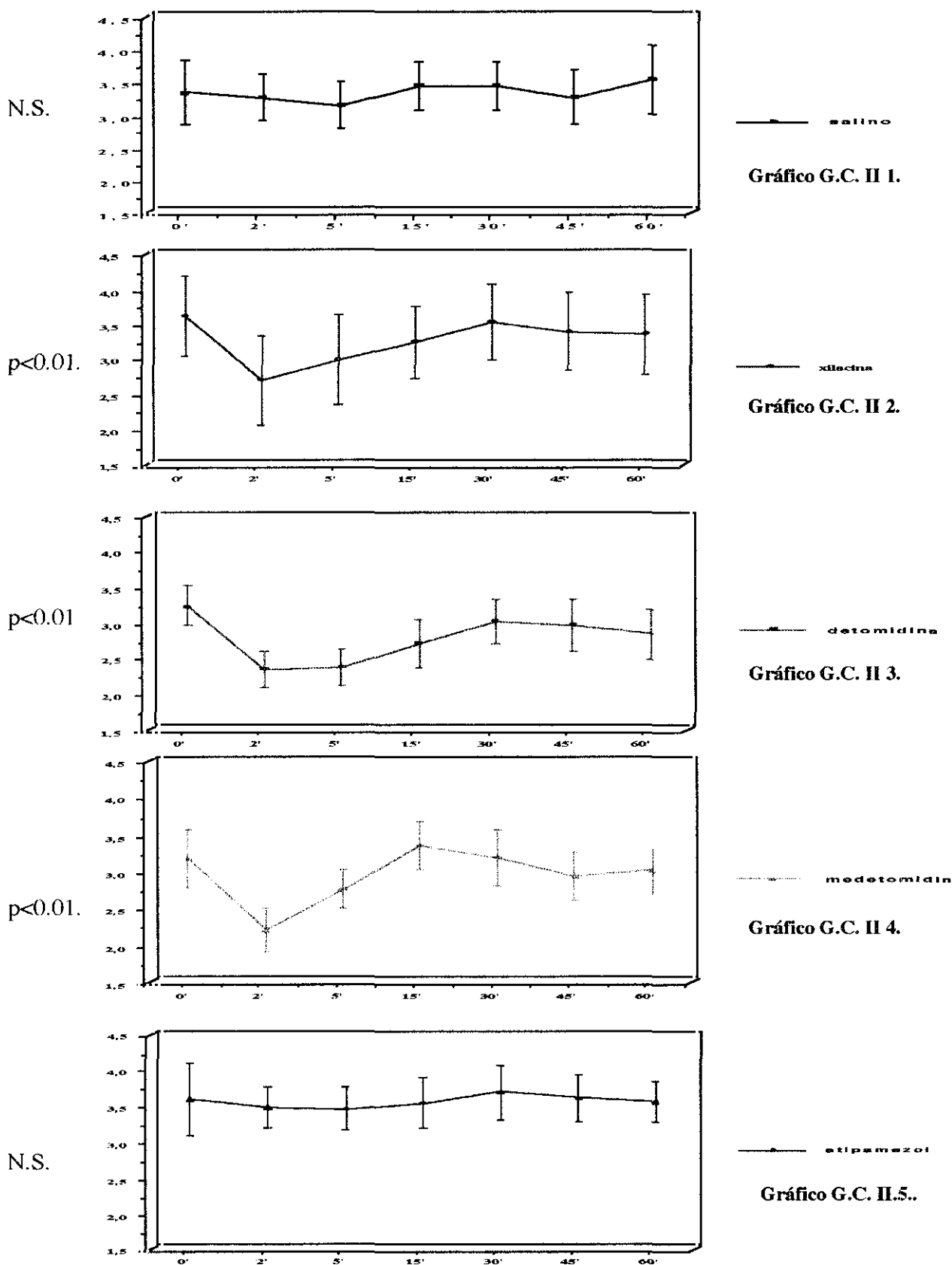


Gráfico GC I.

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	GCS0	GCX0	GCD0	GCM0
GCX0	N.S.			
GCD0	N.S.	N.S.		
GCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
GCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

GC: Gasto cardíaco; S:Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M:Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas G.C. II 1, 2, 3, 4, 5.

Con respecto al gasto cardíaco, hemos encontrado los siguientes resultados:

Tras la administración de Xilacina, Detomidina y Medetomidina, se presenta una disminución del gasto cardíaco que encuentra sus mayores valores a los 2 minutos, como se describe en las tablas GC II 1, 2, 3 y se va recuperando hasta que a los 15 minutos se aproxima a los valores basales. Esta disminución no es estadísticamente significativa, debido a que no existe uniformidad en el peso de los animales, por lo que se realiza el estudio del índice cardíaco para eliminar la variable peso.

Tras la administración de Atipamezol no se produjeron variaciones estadísticamente significativas en este parámetro.

Indice cardíaco

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	144±12	106±15	119±13	138±9	146±15	139±13	139±13
Detomidina	174±18	123±11	125±11	143±14	150±13	156±16	148±15
Medetomidí	160±19	111±13	139±10	170±15	162±18	150±15	152±15
Atípzmezol	181±24	189±22	185±21	191±26	200±28	195±24	192±21
Salino	169±15	168±15	160±9	177±13	178±14	167±14	180±19

Tabla I.C. I Se expresa en ml/kg de peso

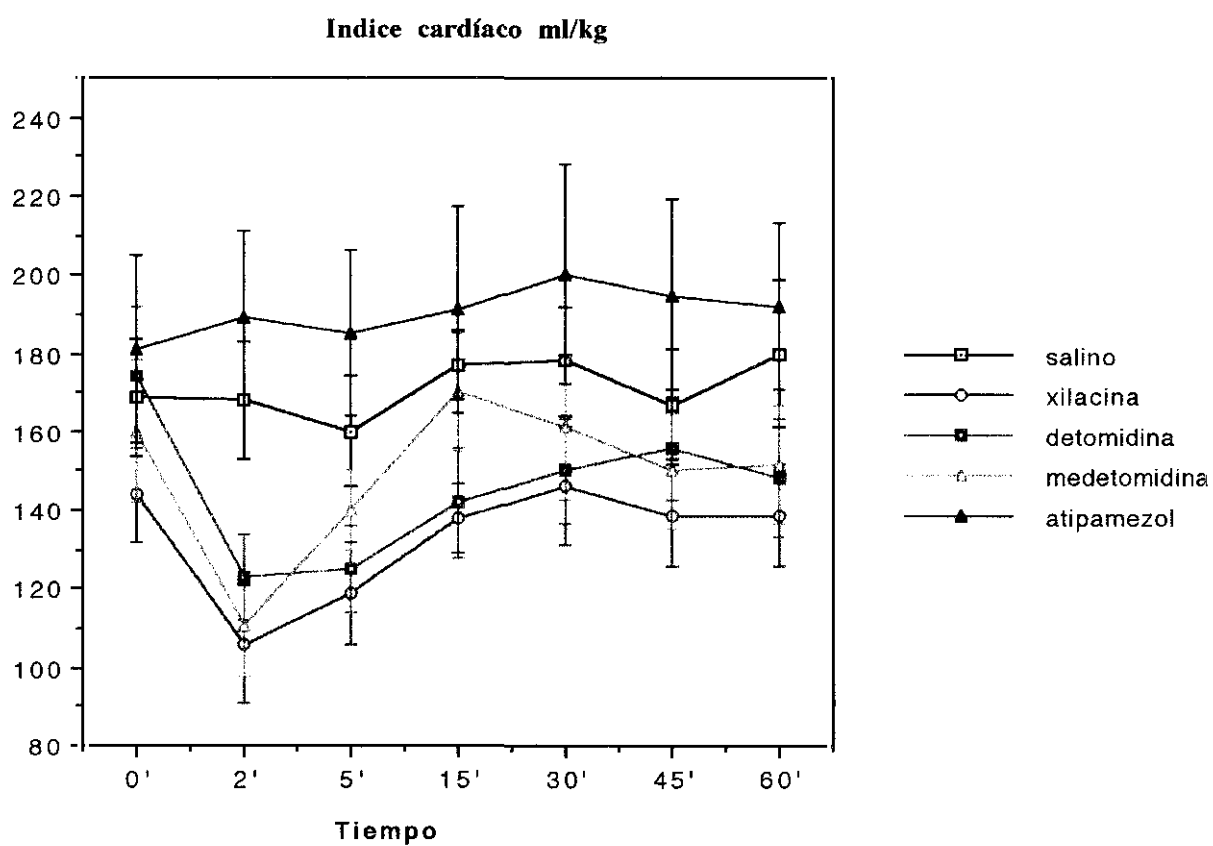
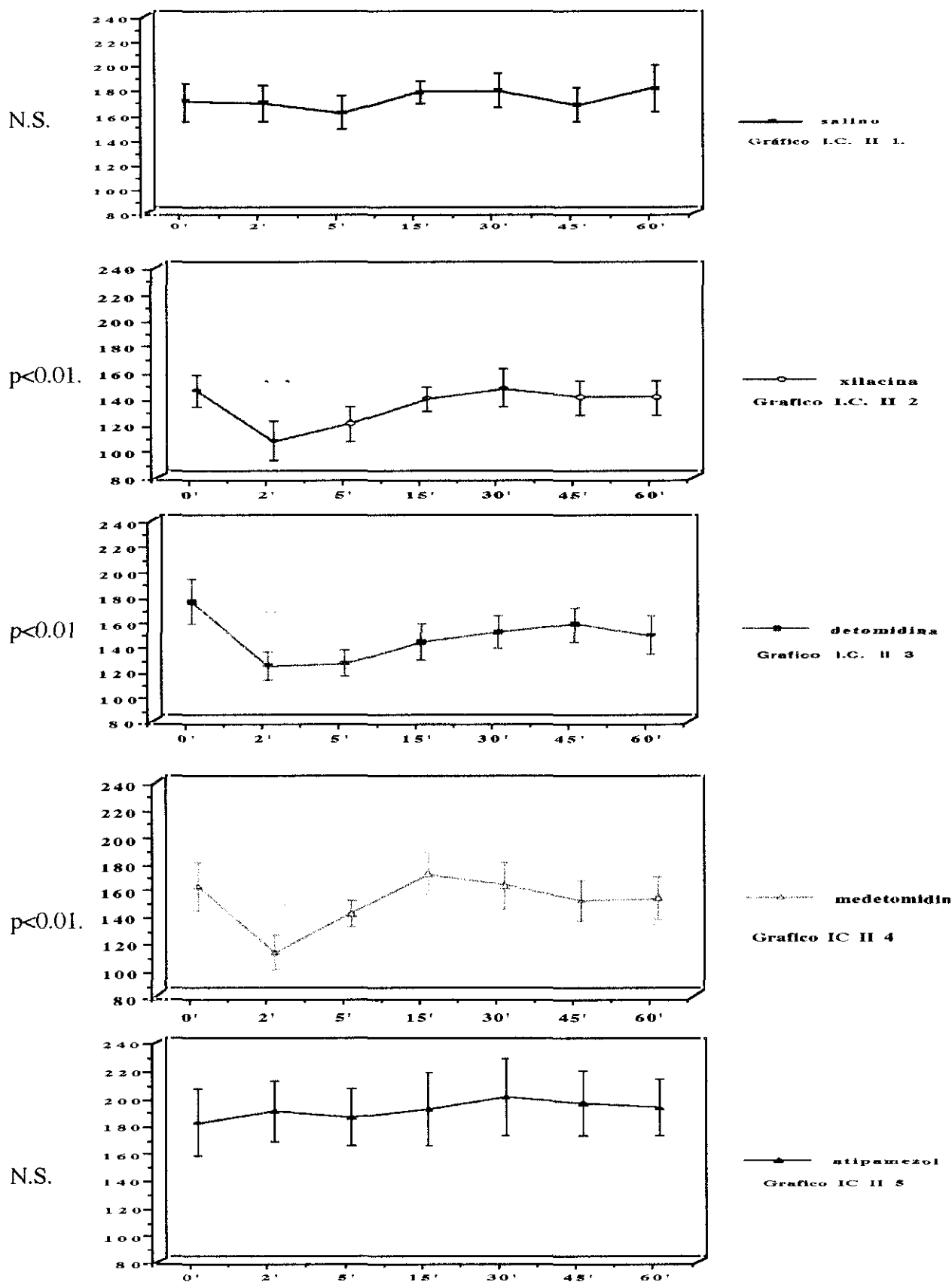


Gráfico I.C 1

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p<0.05$; *** $p<0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	ICS0	ICX0	ICD0	ICM0
ICX0	N.S.			
ICD0	N.S.	N.S.		
ICM0	N.S.	N.S.	N.S.	
ICA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	ICS2	ICX2	ICD2	ICM2
ICX2	p<0.05			
ICD2	p<0.05	N.S.		
ICM2	p<0.05	N.S.	N.S.	
ICA2	N.S.	p<0.01	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	ICS5	ICX5	ICD5	ICM5
ICX5	N.S.			
ICD5	N.S.	N.S.		
ICM5	N.S.	N.S.	N.S.	
ICA5	N.S.	p<0.05	p<0.05	N.S.

p<0.05

	ICS15	ICX15	ICD15	ICM15
ICX15	N.S.			
ICD15	N.S.	N.S.		
ICM15	N.S.	N.S.	N.S.	
ICA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	ICS30	ICX30	ICD30	ICM30
ICX30	N.S.			
ICD30	N.S.	N.S.		
ICM30	N.S.	N.S.	N.S.	
ICA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	ICS45	ICX45	ICD45	ICM45
ICX45	N.S.			
ICD45	N.S.	N.S.		
ICM45	N.S.	N.S.	N.S.	
ICA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	ICS60	ICX60	ICD60	ICM60
ICX60	N.S.			
ICD60	N.S.	N.S.		
ICM60	N.S.	N.S.	N.S.	
ICA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

IC: Índice cardíaco; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas I.C. II 1, 2, 3, 4, 5.

Los resultados obtenidos respecto al índice cardíaco confirman los resultados del gasto cardíaco encontramos que la disminución de este parámetro adquiere significación estadística a los dos minutos tras la administración de los fármacos agonistas de los receptores adrenergicos alfa2 (Gráficos IC II 2, 3 y 4).

Al igual que ocurre con el gasto cardíaco la administración de atipamezol no varia significativamente el índice cardíaco

Frecuencia cardíaca

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	127±10	94±6	89±4	90±4	96±5	107±3	105±5
Detomidina	123±10	101±4	98±5	97±6	95±5	98±3	96±4
Medetomidi	105±5	96±3	99±3	100±4	99±4	100±4	99±3
Atipamezol	132±10	157±8	163±12	161±13	154±11	151±12	147±10
Salino	134±7	132±7	132±8	133±8	132±9	133±11	135±13

Tabla F.C. I . Se expresa en latidos/minuto

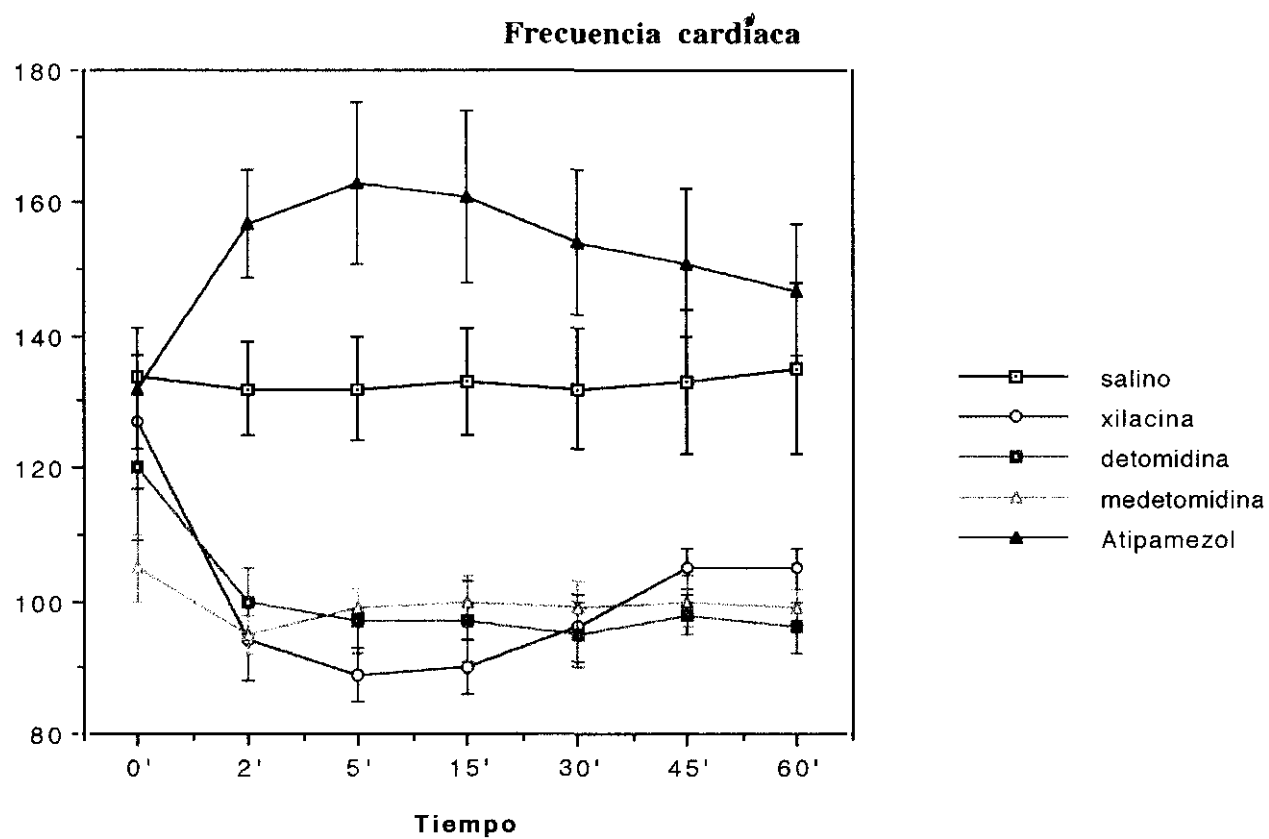
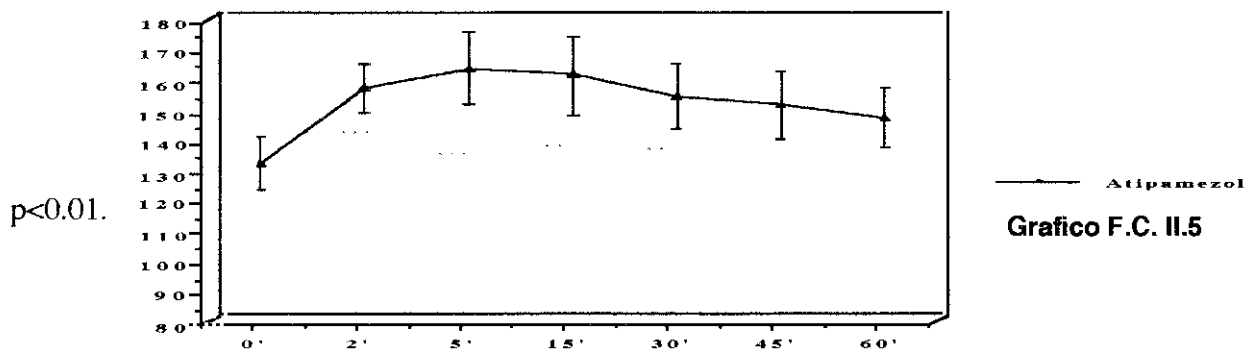
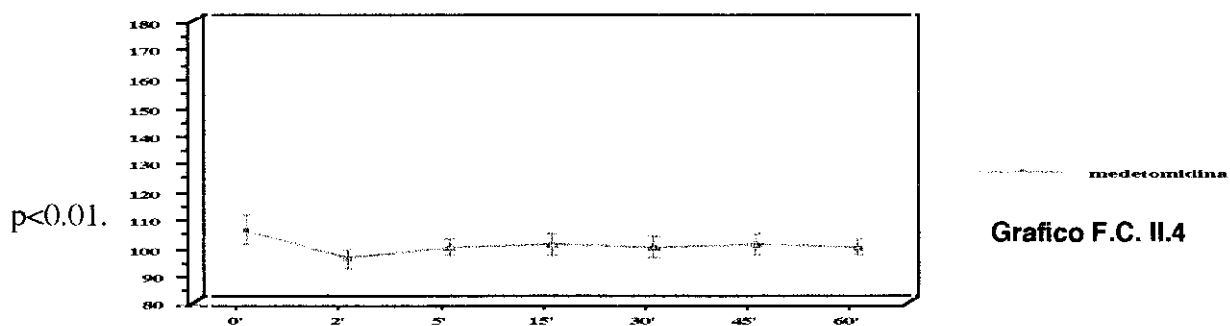
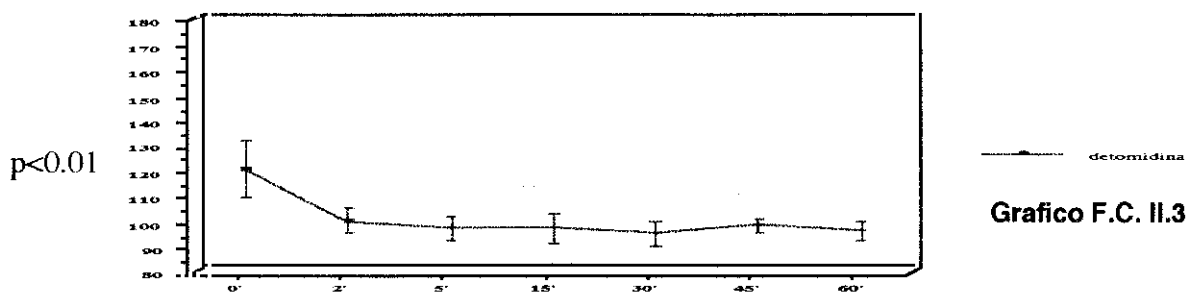
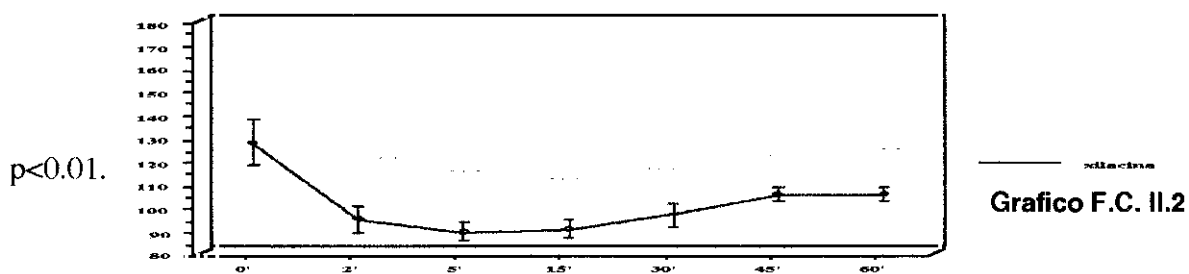
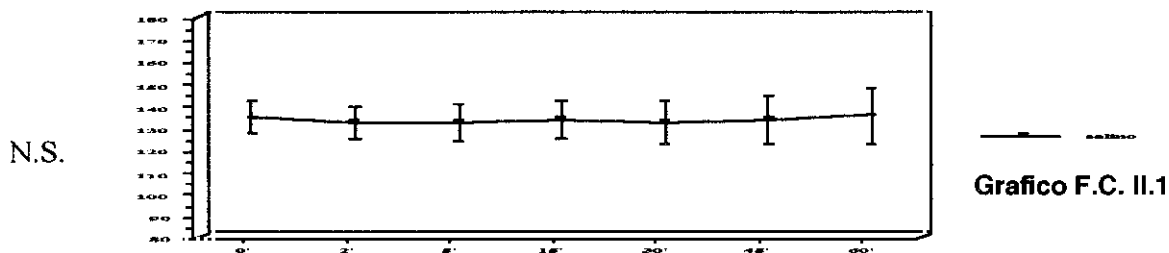


Gráfico F.C. I

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	FCS0	FCX0	FCD0	FCM0
FCX0	N.S.			
FCD0	N.S.	N.S.		
FCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
FCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	FCS2	FCX2	FCD2	FCM2
FCX2	p<0.01			
FCD2	p<0.01	N.S.		
FCM2	p<0.01	N.S.	N.S.	
FCA2	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	FCS5	FCX5	FCD5	FCM5
FCX5	p<0.01			
FCD5	p<0.01	N.S.		
FCM5	p<0.01	N.S.	N.S.	
FCA5	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	FCS15	FCX15	FCD15	FCM15
FCX15	p<0.01			
FCD15	p<0.01	N.S.		
FCM15	p<0.01	N.S.	N.S.	
FCA15	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	FCS30	FCX30	FCD30	FCM30
FCX30	p<0.01			
FCD30	p<0.01	N.S.		
FCM30	p<0.01	N.S.	N.S.	
FCA30	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	FCS45	FCX45	FCD45	FCM45
FCX45	p<0.05			
FCD45	p<0.05	N.S.		
FCM45	p<0.05	N.S.	N.S.	
FCA45	N.S.	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	FCS60	FCX60	FCD60	FCM60
FCX60	p<0.05			
FCD60	p<0.01	N.S.		
FCM60	p<0.05	N.S.	N.S.	
FCA60	N.S.	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

FC: Frecuencia cardíaca; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas F.C. II 1, 2, 3, 4, 5.

Con respecto a la frecuencia cardiaca nuestros resultados expresan que esta disminuye de una manera estadísticamente significativa tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina (Gráficos FC. II 2,3 y 4), durante todo el tiempo que dura el estudio, mientras que tras la administración de atipamezol, la frecuencia cardíaca aumenta también de forma estadísticamente significativa durante los 30 primeros minutos (Gráfico FC II. 5) con respecto al grupo I al que se le administra exclusivamente suero salino.

Volumen sistólico

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	28±2	29±4	33±6	36±4	36±4	32±4	32±4
Detomidina	26±2	23±1	24±1	28±1	32±1	30±3	29±3
Medetomidina	30±2	23±2	28±2	34±2	32±2	30±2	30±3
Atipamezol	27±2	24±1	23±1	24±1	26±1	26±1	26±1
Salino	25±2	25±1	24±1	26±1	26±1	24±2	26±1

Se expresa en ml

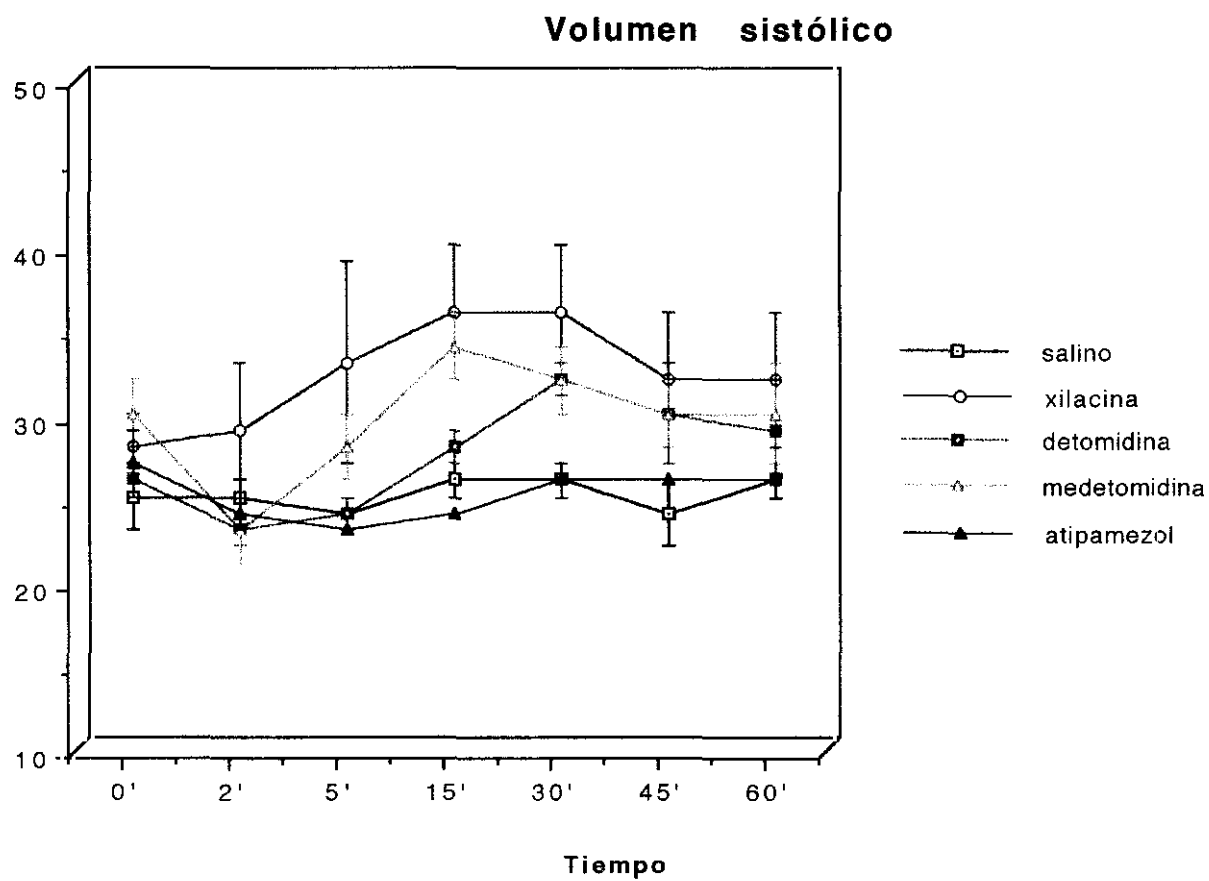
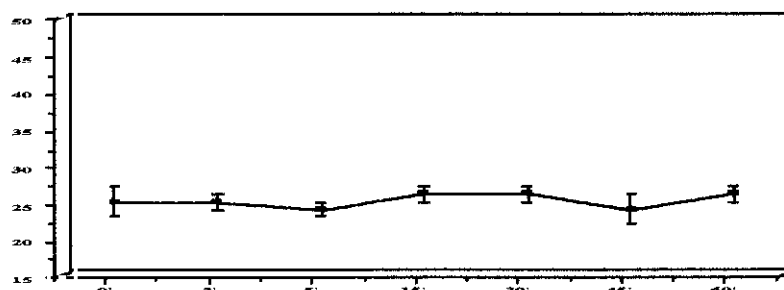


Gráfico VS. I

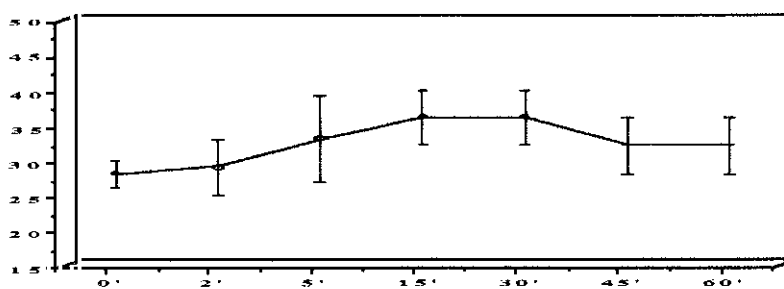
Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.



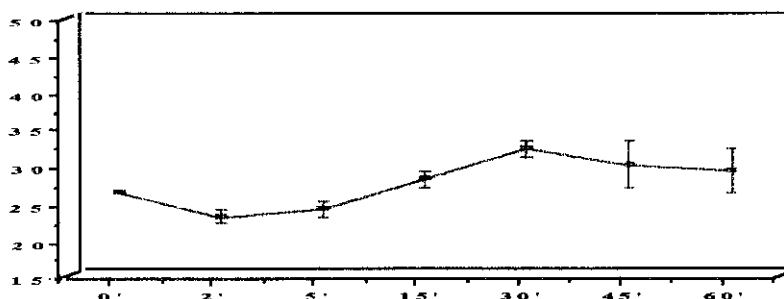
salino
Grafico V.S. II.1

$p < 0.01$.



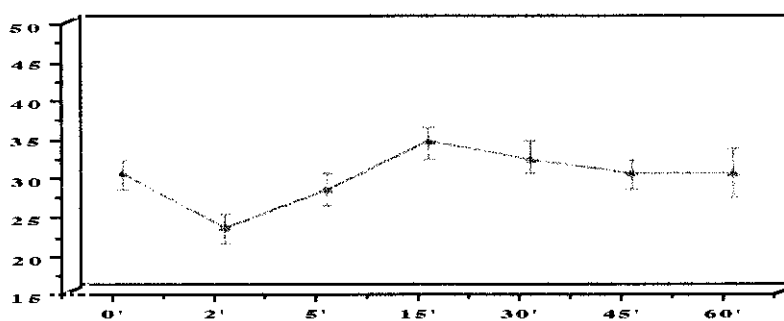
xylacina
Grafico V.S. II.2

$p < 0.01$



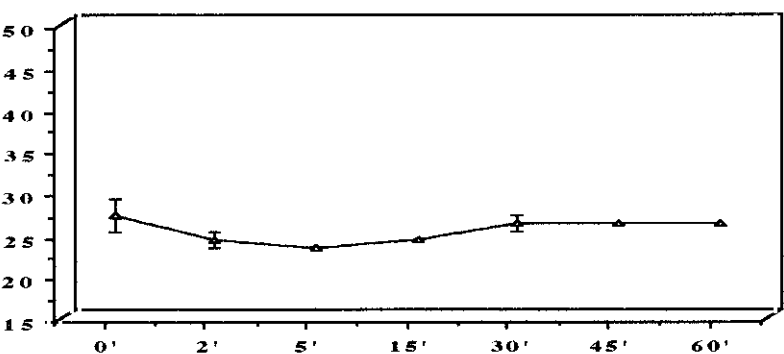
detomidina
Grafico V.S. II.3

$p < 0.01$.



medetomidina
Grafico V.S. II.4

$p < 0.01$.



atipamezol
Grafico V.S. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	VSS0	VSX0	VSD0	VSM0
VSX0	N.S.			
VSD0	N.S.	N.S.		
VSM0	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VSS2	VSX2	VSD2	VSM2
VSX2	N.S.			
VSD2	N.S.	N.S.		
VSM2	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VSS5	VSX5	VSD5	VSM5
VSX5	N.S.			
VSD5	N.S.	N.S.		
VSM5	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VSS15	VSX15	VSD15	VSM15
VSX15	$p<0.05$			
VSD15	N.S.	N.S.		
VSM15	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA15	N.S.	$p<0.01$	N.S.	$p<0.01$

$p<0.01$

	VSS30	VSX30	VSD30	VSM30
VSX30	N.S.			
VSD30	N.S.	N.S.		
VSM30	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VSS45	VSX45	VSD45	VSM45
VSX45	N.S.			
VSD45	N.S.	N.S.		
VSM45	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VSS60	VSX60	VSD60	VSM60
VSX60	N.S.			
VSD60	N.S.	N.S.		
VSM60	N.S.	N.S.	N.S.	
VSA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

V.S: Volumen Sístolico; S:Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas V.S. II 1, 2, 3, 4, 5.

La administración de xilacina, detomidina medetomidina y atipamezol no producen variaciones estadísticamente significativas en el volumen sistólico, con respecto al grupo control al que se le administra suero salino fisiológico como se observa en los gráficos VS II 2, 3, 4 y 5.

Presión arterial sistólica

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	106±3	158±5	151±6	141±5	121±3	121±3	111±3
Detomidina	116±5	172±5	148±9	128±7	122±5	119±2	114±2
Medetomidi	118±5	162±6	150±6	117±6	119±4	116±4	121±5
Atipamezol	131±5	155±11	153±10	155±9	156±8	146±6	150±9
Salino	126±11	120±8	111±8	115±6	114±6	109±4	112±4

Se expresa en mm de Hg

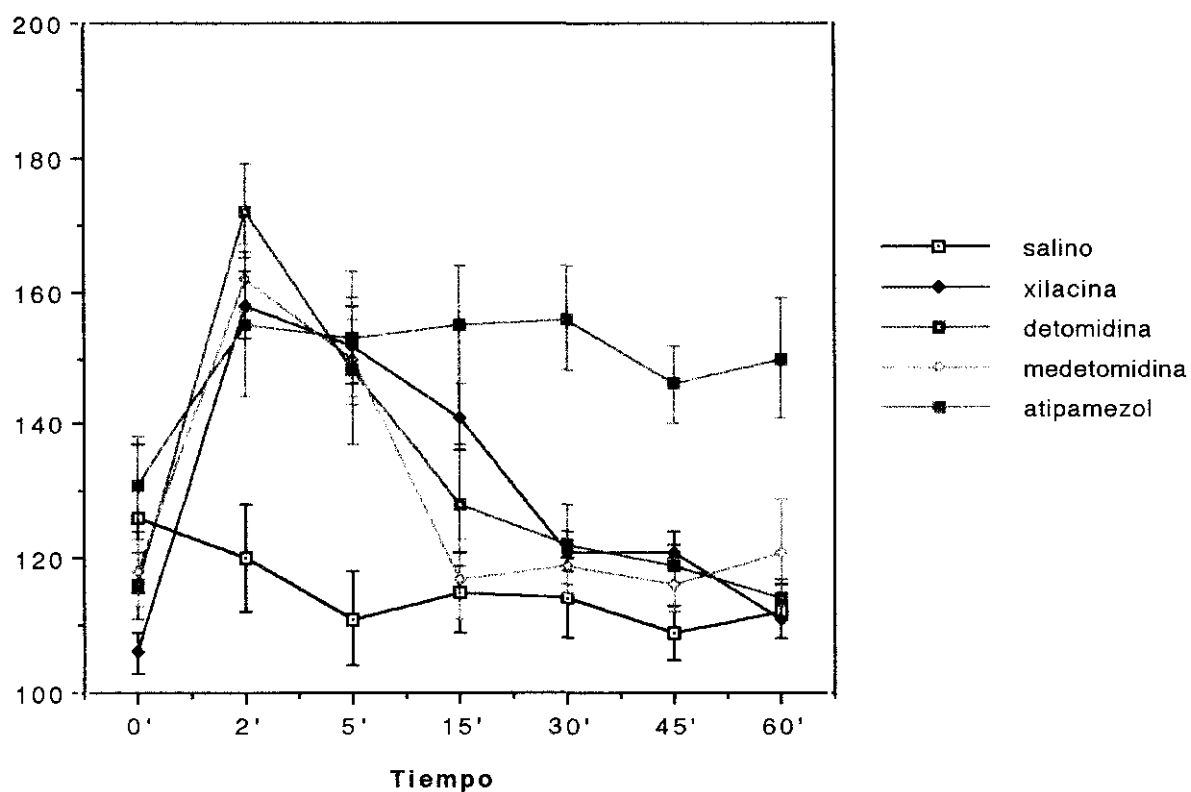
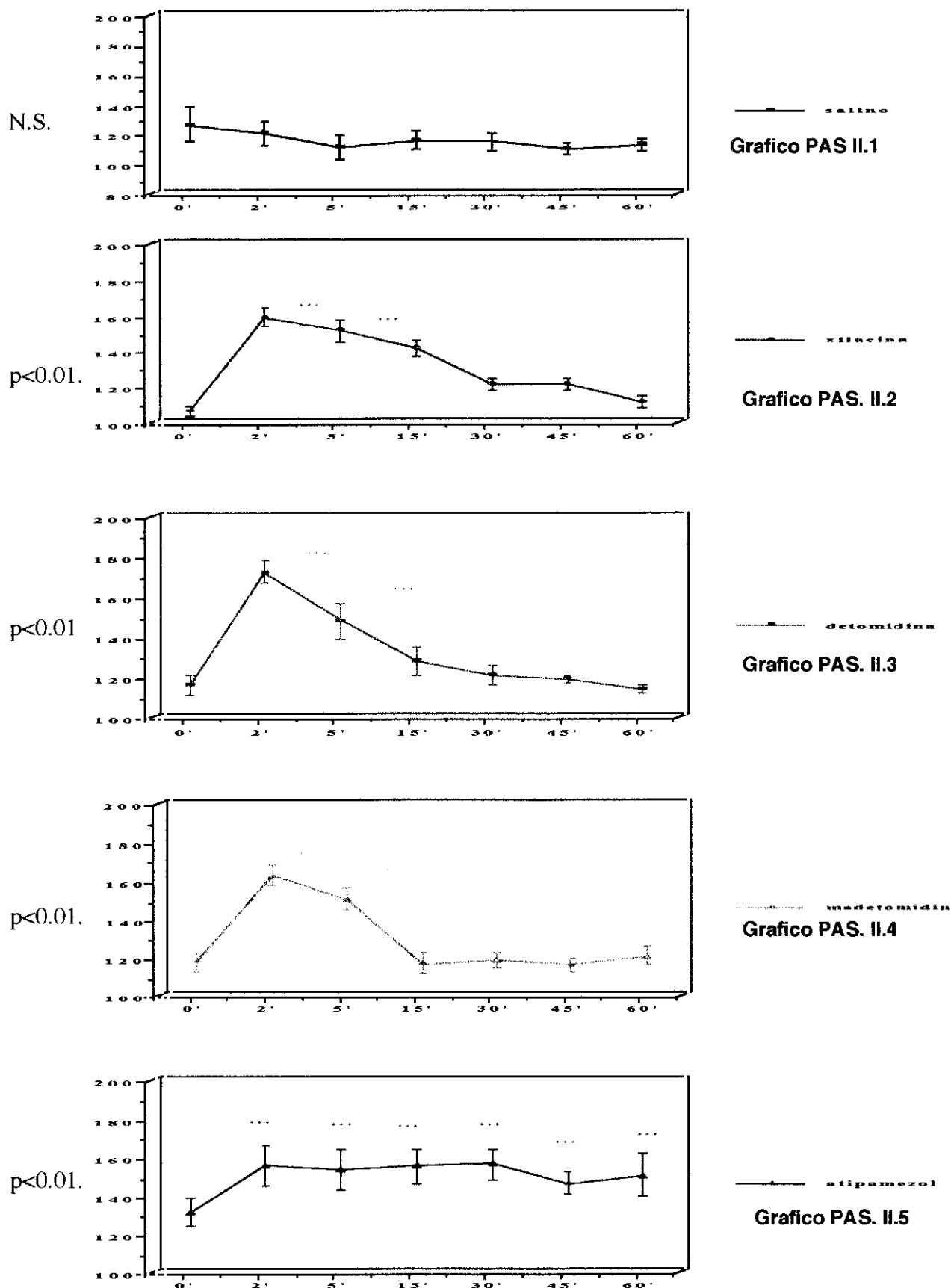
PRESION ARTERIAL SISTOLICA

Gráfico PAS I

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PASS0	PASX0	PASD0	PASM0
PASX0	N.S.			
PASD0	N.S.	N.S.		
PASM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PASS2	PASX2	PASD2	PASM2
PASX2	p<0.01			
PASD2	p<0.01	N.S.		
PASM2	p<0.01	N.S.	N.S.	
PASA2	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PASS5	PASX5	PASD5	PASM5
PASX5	p<0.01			
PASD5	p<0.01	N.S.		
PASM5	p<0.01	N.S.	N.S.	
PASA5	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PASS15	PASX15	PASD15	PASM15
PASX15	N.S.			
PASD15	N.S.	N.S.		
PASM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA15	p<0.01	N.S.	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	PASS30	PASX30	PASD30	PASM30
PASX30	N.S.			
PASD30	N.S.	N.S.		
PASM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA30	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PASS45	PASX45	PASD45	PASM45
PASX45	N.S.			
PASD45	N.S.	N.S.		
PASM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA45	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PASS60	PASX60	PASD60	PASM60
PASX60	N.S.			
PASD60	N.S.	N.S.		
PASM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA60	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

PAS: Presión arterial sistólica; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas P.A.S. II 1, 2, 3, 4, 5.

La presión arterial sistólica tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina se ve significativamente aumentada durante los primeros 15 minutos tal y como se describe en los gráficos PAS II. 2, 3 y 4. La administración de atipamezol aumenta también significativamente la presión arterial sistólica durante todo el tiempo que dura el estudio.

Presión arterial media

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	77±3	130±4	118±4	105±4	88±4	87±4	80±4
Detomidina	80±4	132±5	114±8	89±6	82±4	82±2	80±4
Medetomidina	85±4	127±3	115±4	81±6	83±4	78±5	83±6
Atipamezol	92±7	116±10	116±9	116±9	115±7	105±5	108±10
Salino	90±10	85±7	78±7	82±6	81±5	78±5	79±5

Se expresa en mm de Hg

PRESION ARTERIAL MEDIA

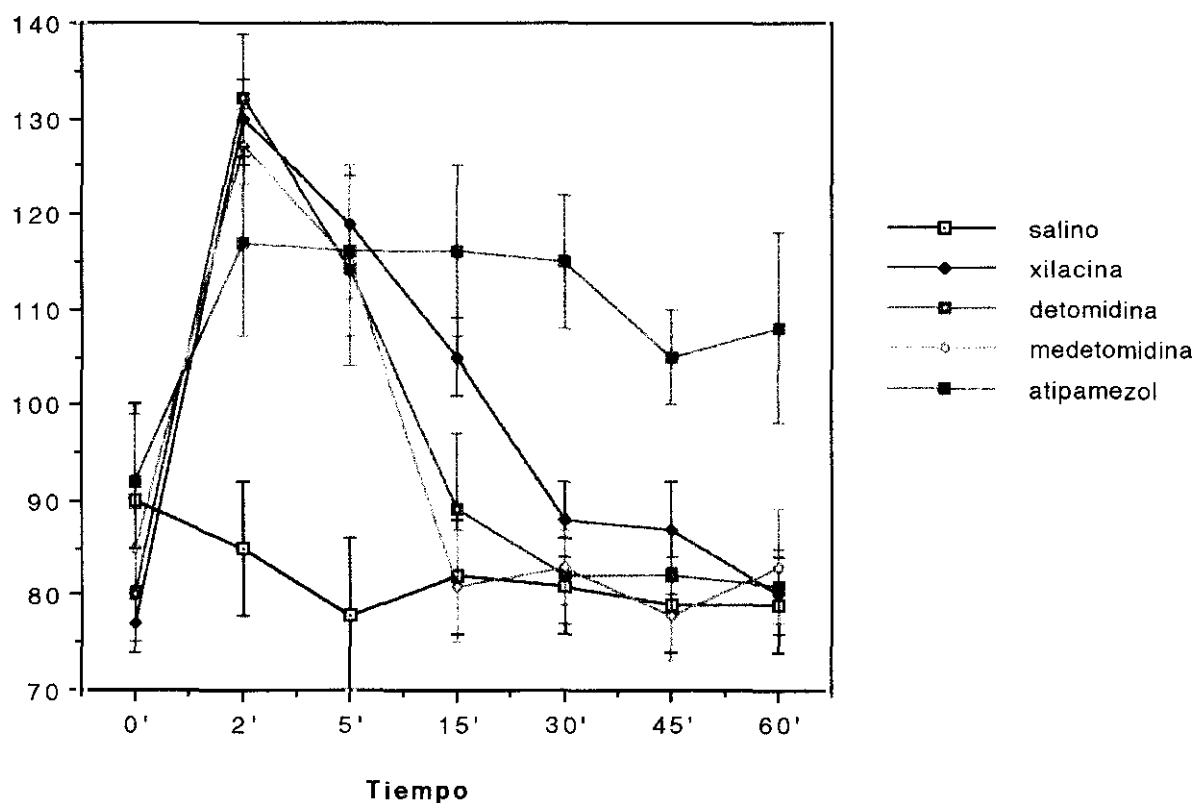


Gráfico PAM I

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.

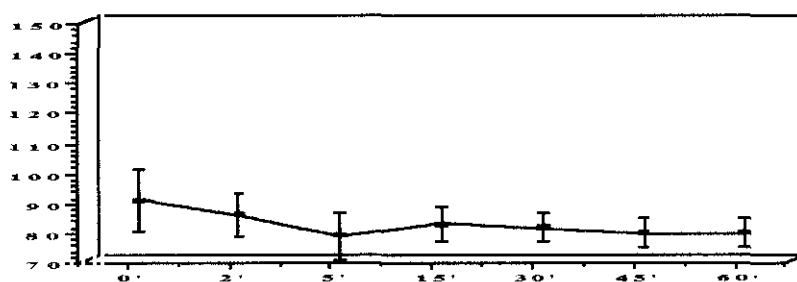
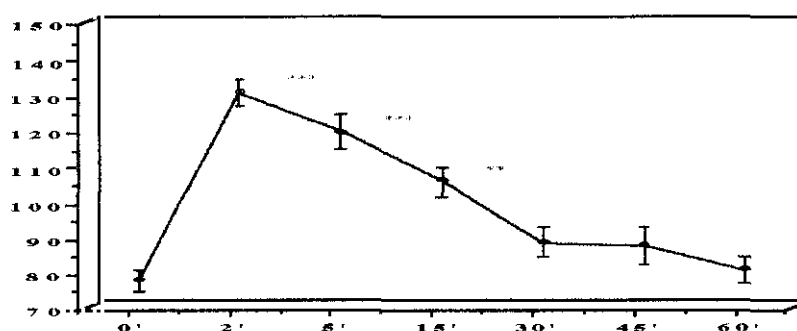


Grafico PAM II.1

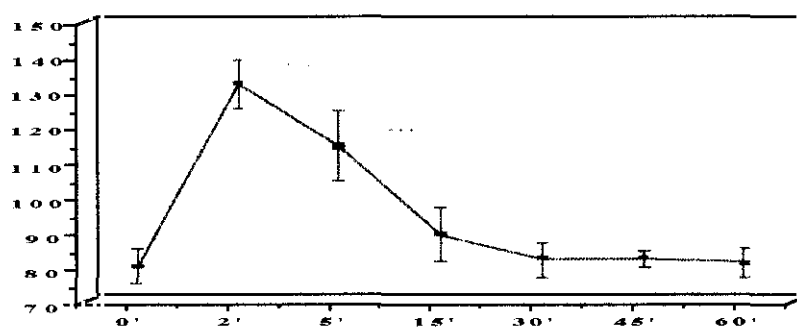
$p < 0.01$.



xilacina

Grafico PAM. II.2

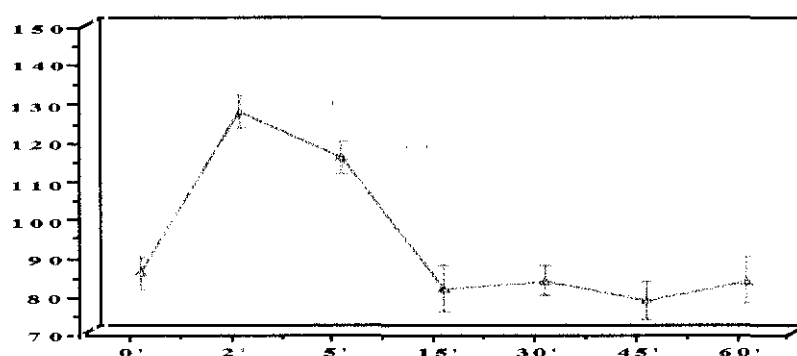
$p < 0.01$



detomidina

Grafico PAM. II.3

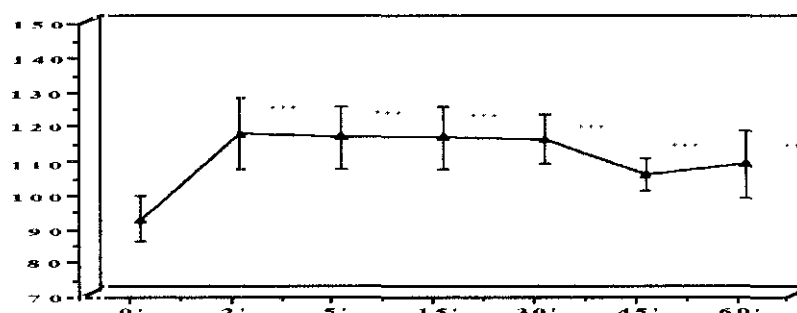
$p < 0.01$.



medetomidina

Grafico PAM. II.4

$p < 0.01$.



atipamezol

Grafico PAM. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PAMS0	PAMX0	PAMD0	PAMM0
PAMX0	N.S.			
PAMD0	N.S.	N.S.		
PAMM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PAMA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PAMS2	PAMX2	PAMD2	PAMM2
PAMX2	p<0.01			
PAMD2	p<0.01	N.S.		
PAMM2	p<0.01	N.S.	N.S.	
PAMA2	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PAMS5	PAMX5	PAMD5	PAMM5
PAMX5	p<0.01			
PAMD5	p<0.01	N.S.		
PAMM5	p<0.01	N.S.	N.S.	
PAMA5	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PAMS15	PAMX15	PAMD15	PAMM15
PAMX15	N.S.			
PAMD15	N.S.	N.S.		
PAMM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PAMA15	p<0.01	N.S.	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	PAMS30	PAMX30	PAMD30	PAMM30
PAMX30	N.S.			
PAMD30	N.S.	N.S.		
PAMM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PAMA30	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PAMS45	PAMX45	PAMD45	PAMM45
PAMX45	N.S.			
PAMD45	N.S.	N.S.		
PAMM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PAMA45	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PAMS60	PAMX60	PAMD60	PAMM60
PAMX60	N.S.			
PAMD60	N.S.	N.S.		
PAMM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PAMA60	p<0.05	p<0.05	p<0.01	p<0.01

p<0.01

PAM: Presión arterial media; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas P.A.M. II 1, 2, 3, 4, 5.

La presión arterial media tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina se ve significativamente aumentada durante los primeros 15 minutos tal y como se describe en los gráficos PAM II. 2, 3 y 4. La administración de atipamezol aumenta también significativamente la presión arterial media durante todo el tiempo que dura el estudio.

Presión arterial diastólica

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	58±3	106±4	97±6	78±4	65±4	65±5	58±4
Detomidina	59±4	112±5	92±8	65±4	58±3	60±2	59±4
Medetomidina	62±3	106±3	93±4	65±8	70±7	69±7	70±7
Atipamezol	75±7	93±9	93±9	91±9	91±8	80±5	86±11
Salino	59±6	61±5	58±4	56±5	56±4	59±3	56±4

Se expresa en mm de Hg

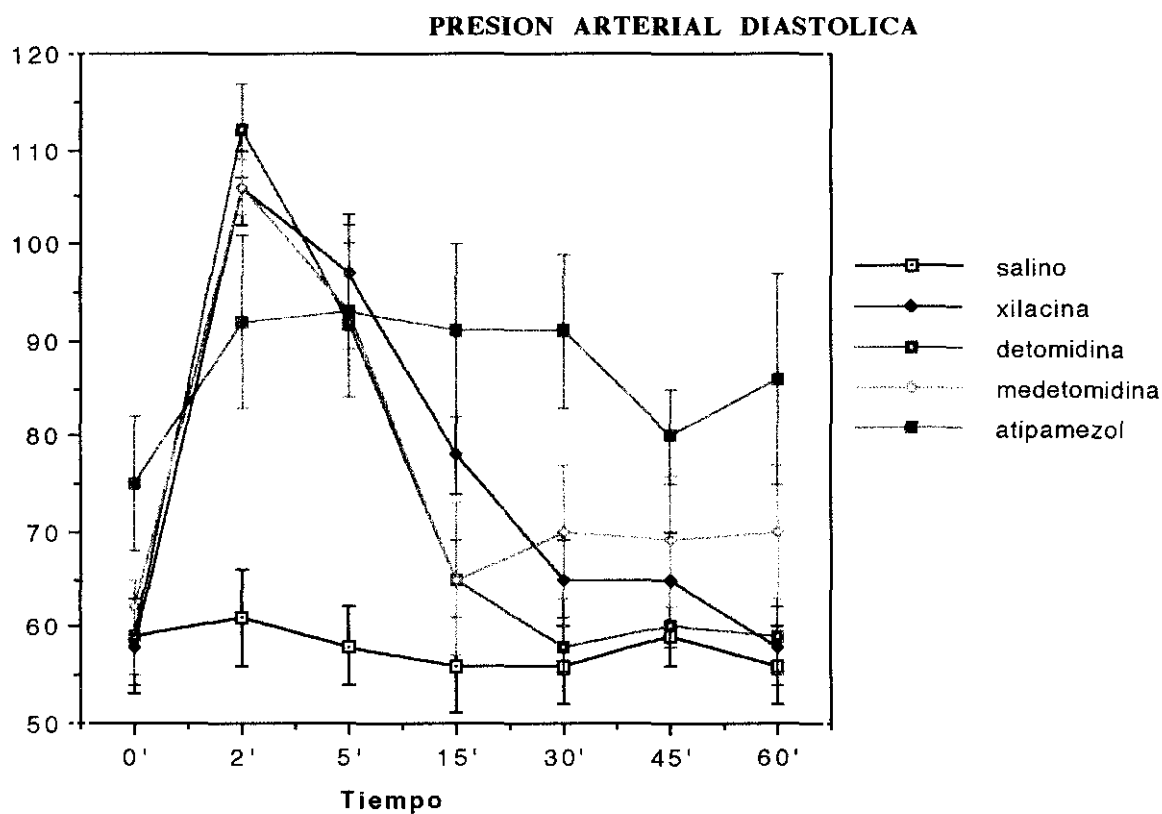
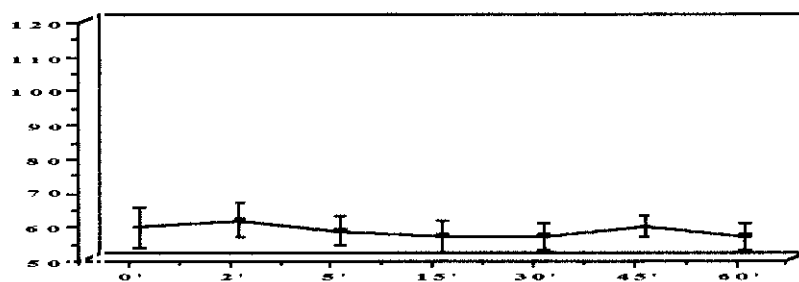


Gráfico PAD I

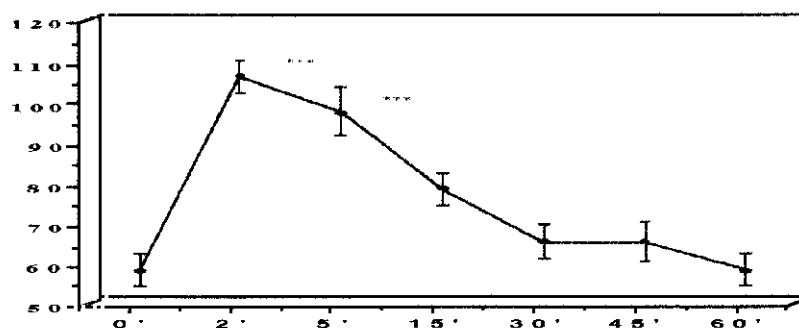
Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.



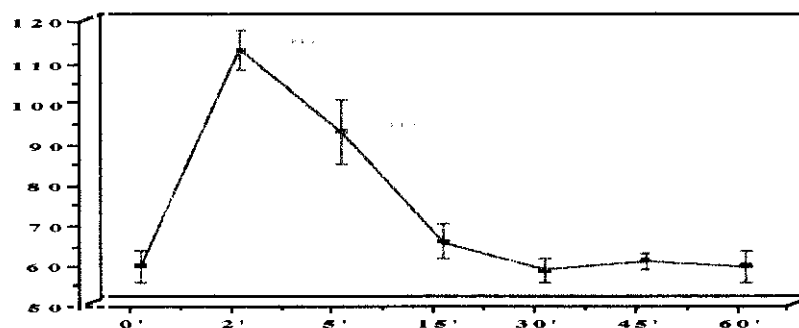
salino
Grafico PAD. II.1

$p < 0.01$.



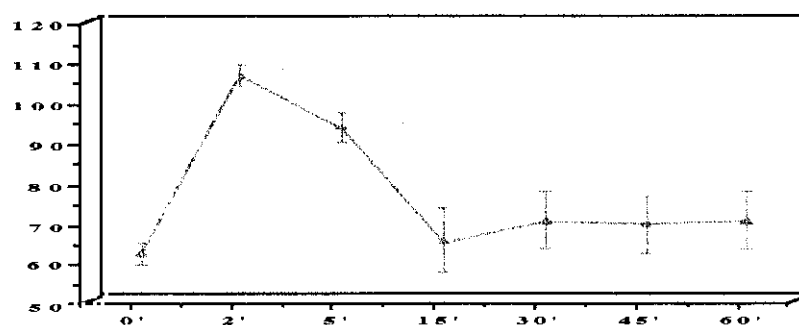
xilacina
Grafico PAD. II.2

$p < 0.01$



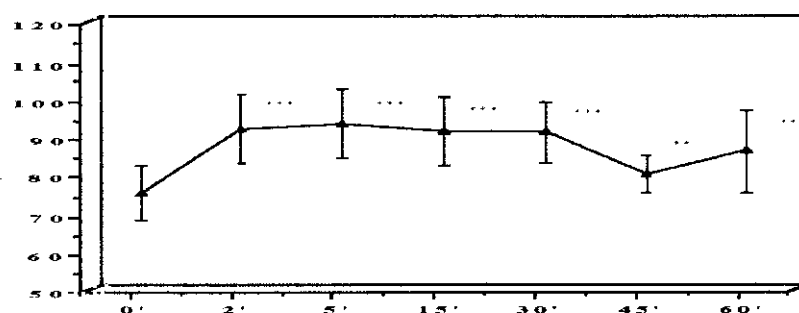
detomidina
Grafico PAD. II.3

$p < 0.01$.



medetomidina
Grafico PAD. II.4

$p < 0.051$



atipamezol
Grafico PAD. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PADS0	PADX0	PADD0	PADM0
PADX0	N.S.			
PADD0	N.S.	N.S.		
PADM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PADA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PADS2	PADX2	PADD2	PADM2
PADX2	p<0.01			
PADD2	p<0.01	N.S.		
PADM2	p<0.01	N.S.	N.S.	
PADA2	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PADS5	PADX5	PADD5	PADM5
PADX5	p<0.01			
PADD5	p<0.01	N.S.		
PADM5	p<0.01	N.S.	N.S.	
PADA5	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PADS15	PADX15	PADD15	PADM15
PADX15	N.S.			
PADD15	N.S.	N.S.		
PADM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PADA15	p<0.01	N.S.	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	PADS30	PADX30	PADD30	PADM30
PADX30	N.S.			
PADD30	N.S.	N.S.		
PADM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PADA30	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PADS45	PADX45	PADD45	PADM45
PADX45	N.S.			
PADD45	N.S.	N.S.		
PADM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PADA45	p<0.05	N.S.	p<0.05	N.S.

p<0.05

	PADS60	PADX60	PADD60	PADM60
PADX60	N.S.			
PADD60	N.S.	N.S.		
PADM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PADA60	p<0.05	p<0.05	N.S.	N.S.

p<0.05

PAD: Presión arterial diastolica; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

Tablas PAD. II 1, 2, 3, 4, 5.

La presión arterial diastólica tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina se ve significativamente aumentada durante los primeros 15 minutos tal y como se describe en los gráficos PAD II. 2, 3 y 4. La administración de atipamezol aumenta también significativamente la presión arterial diastólica durante todo el tiempo que dura el estudio.

Presión venosa central

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	8,2±0,2	11,2±0,4	10,2±0,2	8,0±0	8,0±0,3	8,0±0,3	8,0±0,2
Detomidina	10,2±0,8	13,8±0,6	11,2±0,6	10±0,8	9,8±0,6	9,8±0,6	9,8±0,6
Medetomidina	9,9±1,2	12,0±1,0	12,5±1,0	10,5±1,2	10,0±1,4	9,5±1,2	10,0±1,0
Atipamezol	8,2±0,6	8,2±0,6	8,3±0,7	8,0±0,8	7,8±0,6	8±0,5	8,0±0,5
Salino	9±1,2	8,3±0,8	9,0±1,1	9,0±1,1	8,2±0,8	9,0±0,7	8,3±0,8

Se expresa en mm de Hg

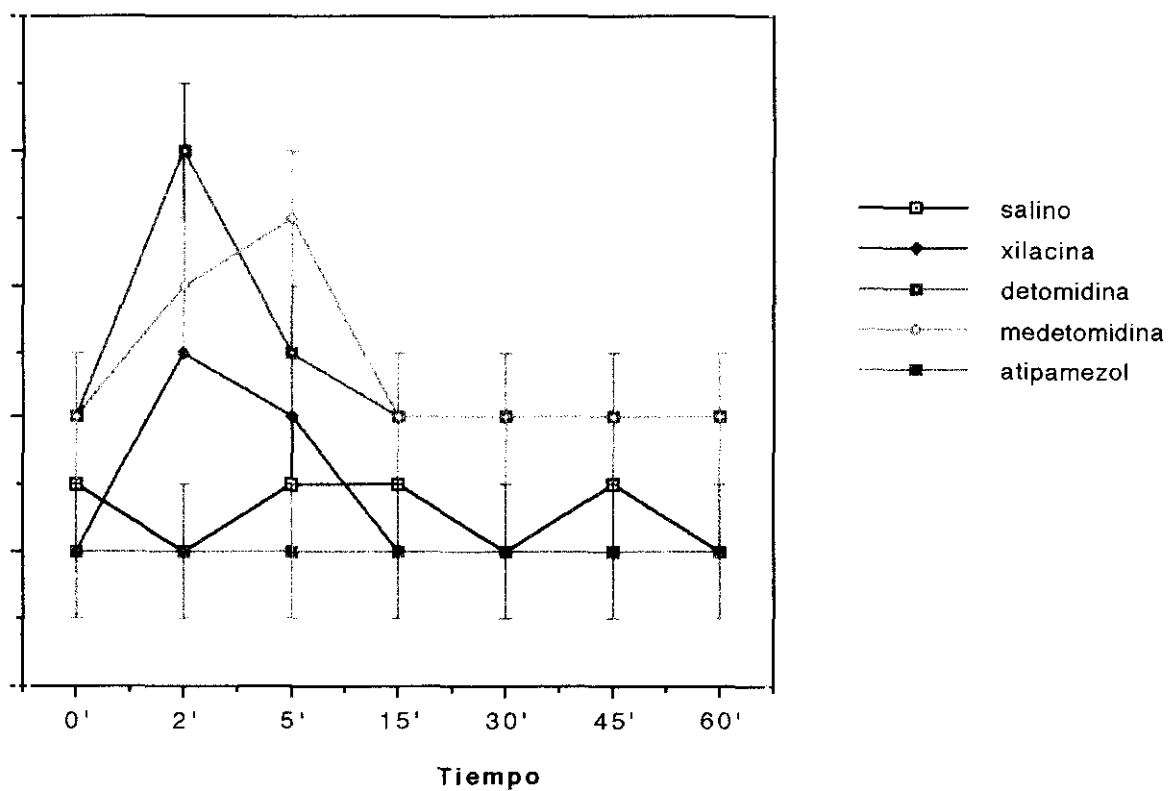
PRESION VENOSA CENTRAL

Gráfico PVC I

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.

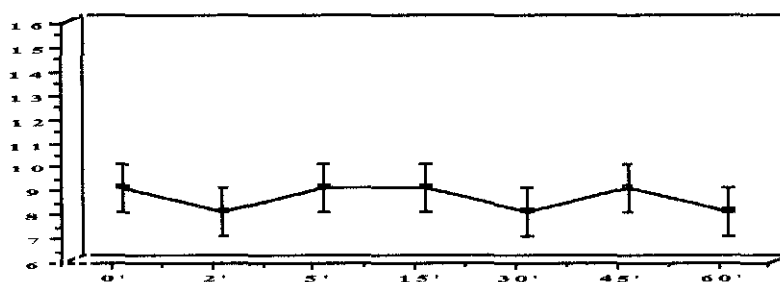


Grafico PVC II.1

$p < 0.01$.

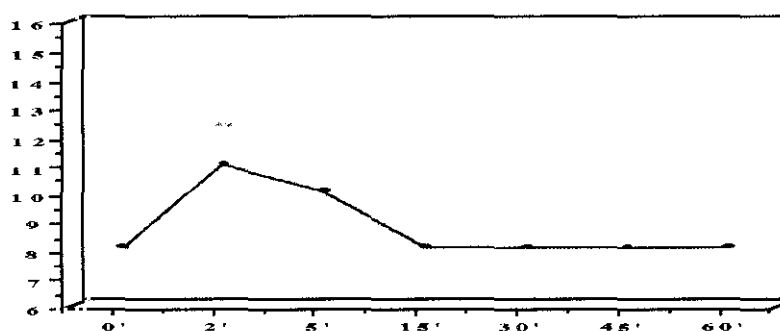


Grafico PVC. II.2

$p < 0.01$

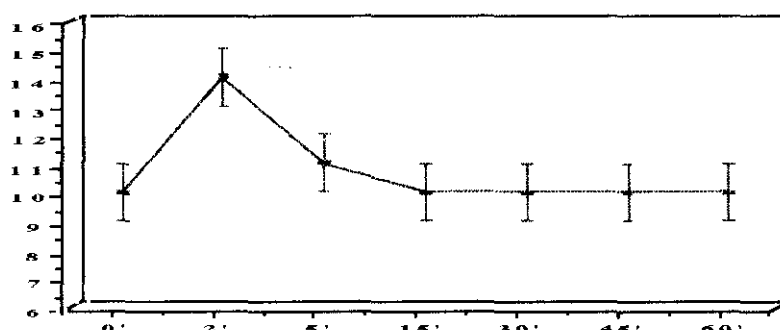


Grafico PVC. II.3

$p < 0.01$.

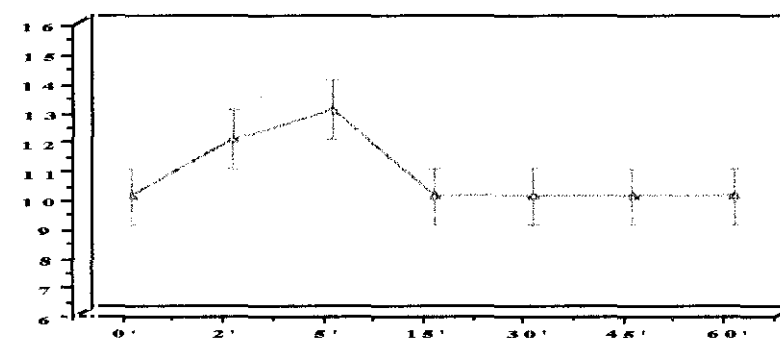


Grafico PVC. II.4

N.S.

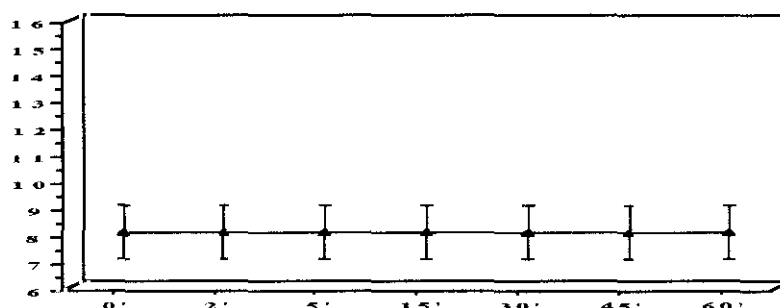


Grafico PVC. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PVCS0	PVCX0	PVCD0	PVCM0
PVCX0	N.S.			
PVCD0	N.S.	N.S.		
PVCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PVCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PVCS2	PVCX2	PVCD2	PVCM2
PVCX2	p<0.05			
PVCD2	p<0.01	p<0.05		
PVCM2	p<0.05	N.S.	N.S.	
PVCA2	p<0.05	p<0.05	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PVCS5	PVCX5	PVCD5	PVCM5
PVCX5	N.S.			
PVCD5	N.S.	N.S.		
PVCM5	p<0.01	p<0.05	N.S.	
PVCA5	N.S.	N.S.	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	PVCS15	PVCX15	PVCD15	PVCM15
PVCX15	N.S.			
PVCD15	N.S.	N.S.		
PVCM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PVCA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PVCS30	PVCX30	PVCD30	PVCM30
PVCX30	N.S.			
PVCD30	N.S.	N.S.		
PVCM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PVCA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PVCS45	PVCX45	PVCD45	PVCM45
PVCX45	N.S.			
PVCD45	N.S.	N.S.		
PVCM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PVCA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PVCS60	PVCX60	PVCD60	PVCM60
PVCX60	N.S.			
PVCD60	N.S.	N.S.		
PVCM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PVCA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

PVC: Presión venosa central ; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina;
A: Atipamezol; N.S.: No significativo

Tablas P.V.C . II 1, 2, 3, 4, 5.

La presión venosa central, tras la administración de xilacina, detomidina aumenta sus valores significativamente durante los primeros 2 minutos tal y como se describe en los gráficos PAS II. 2 y 3. La administración de medetomidina lo hace durante los 5 primeros minutos (Gráfico PAS 4) y la administración de atipamezol no varia significativamente los valores de la presión venosa central.

Presión de perfusión coronaria

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	53±3	94±3	86±6	71±4	59±4	59±5	53±4
Detomidina	52±2	97±4	79±7	57±3	51±3	54±1	54±3
Medetomidi	56±2	91±2	79±3	55±6	62±6	61±6	63±6
Atipamezol	68±7	83±8	84±9	83±8	83±7	73±4	78±10
Salino	53±5	55±4	52±3	49±4	50±3	52±2	50±3

Se expresa en mm de Hg

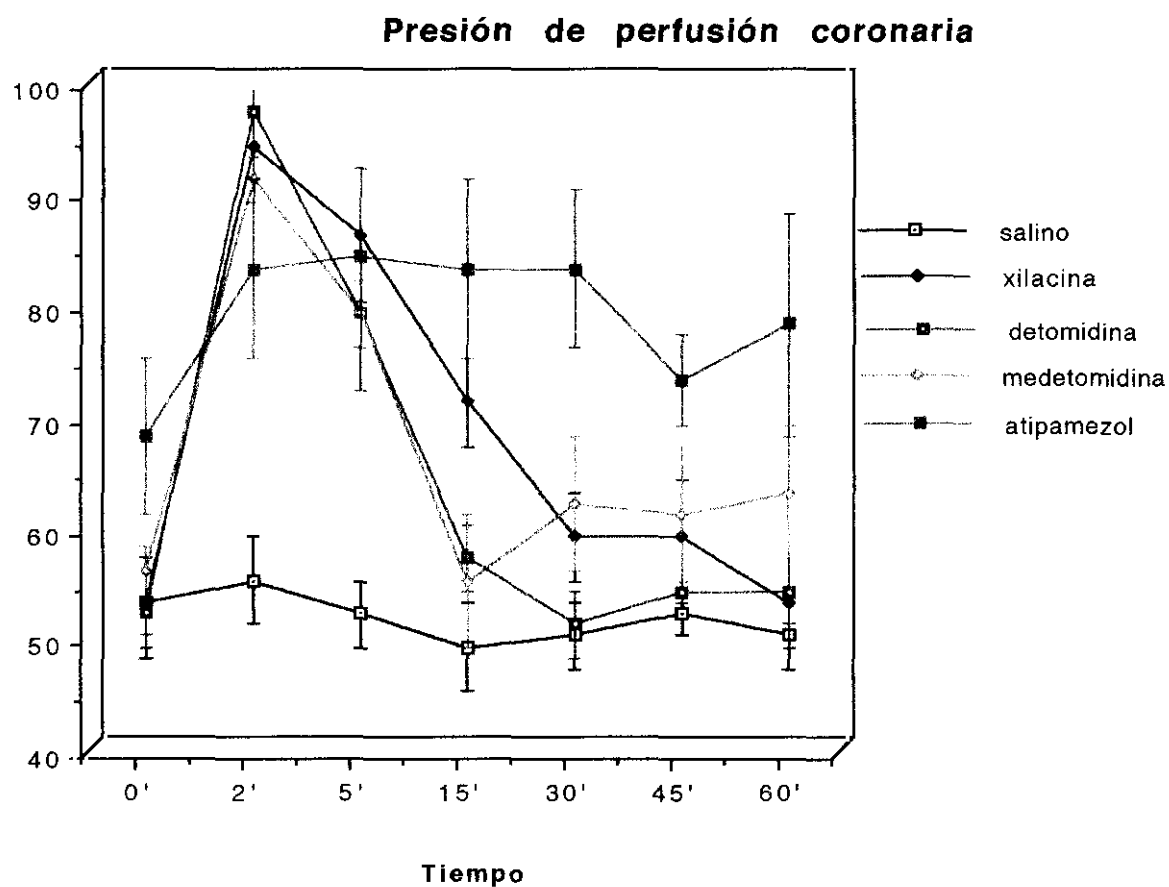
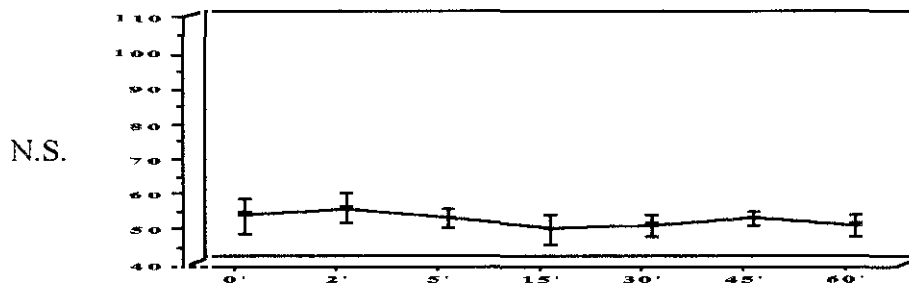
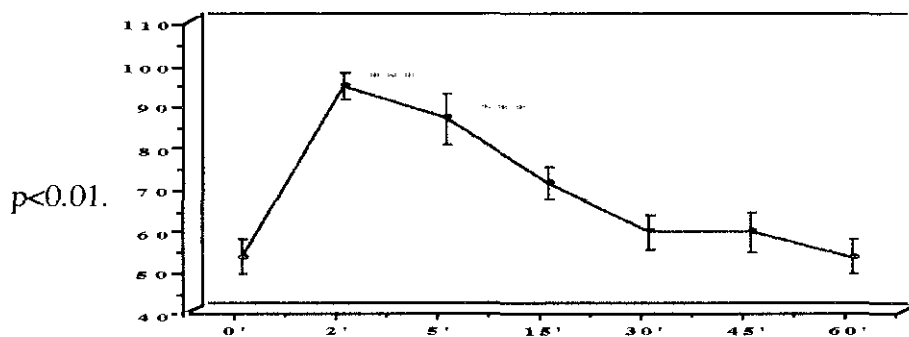


Gráfico PPC I

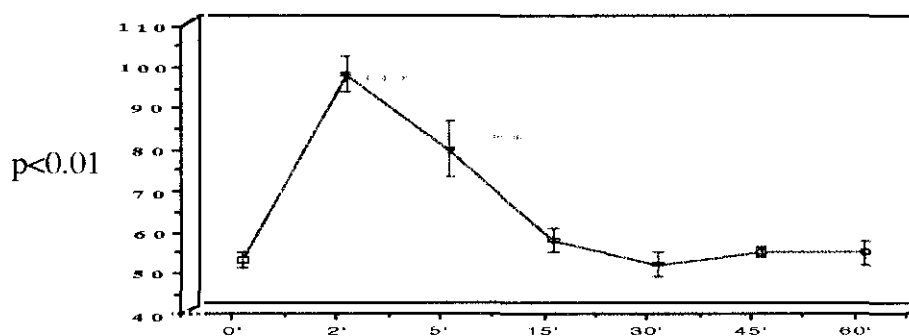
Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



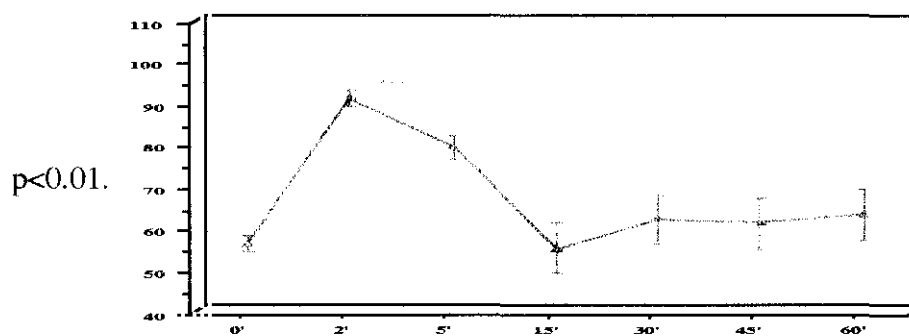
salino
Grafico PPC II.1



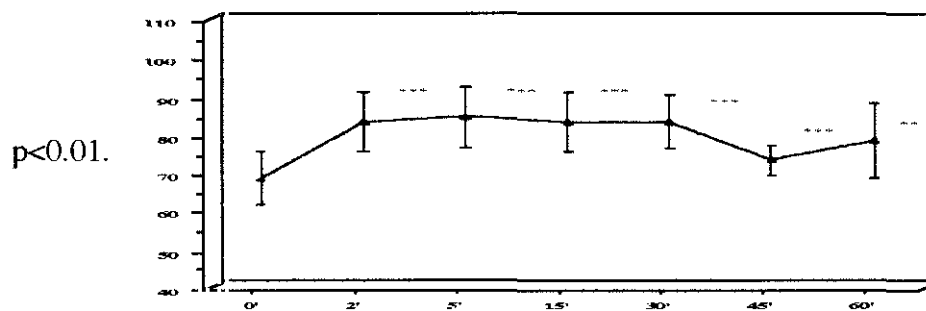
xilacina
Grafico PPC. II.2



detomidina
Grafico PPC. II.3



medetomidina
Grafico PPC. II.4



atipamezol
Grafico PPC. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparacion estadística entre los farmacos en los distintos tiempos del estudio

	PPCS0	PPCX0	PPCD0	PPCM0
PPCX0	N.S.			
PPCD0	N.S.	N.S.		
PPCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PPCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PPCS2	PPCX2	PPCD2	PPCM2
PPCX2	N.S.			
PPCD2	N.S.	N.S.		
PPCM2	N.S.	N.S.	N.S.	
PPCA2	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PPCS5	PPCX5	PPCD5	PPCM5
PPCX5	N.S.			
PPCD5	N.S.	N.S.		
PPCM5	N.S.	N.S.	N.S.	
PPCA5	p<0.01	p<0.05	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PPCS15	PPCX15	PPCD15	PPCM15
PPCX15	p<0.01			
PPCD15	p<0.01	N.S.		
PPCM15	p<0.01	N.S.	N.S.	
PPCA15	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PPCS30	PPCX30	PPCD30	PPCM30
PPCX30	p<0.01			
PPCD30	p<0.01	N.S.		
PPCM30	p<0.01	N.S.	N.S.	
PPCA30	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PPCS45	PPCX45	PPCD45	PPCM45
PPCX45	p<0.05			
PPCD45	p<0.01	N.S.		
PPCM45	p<0.05	N.S.	N.S.	
PPCA45	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PPCS60	PPCX60	PPCD60	PPCM60
PPCX60	p<0.05			
PPCD60	p<0.05	N.S.		
PPCM60	p<0.05	N.S.	N.S.	
PPCA60	p<0.05	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

PPC: Presión perfusión coronaria ; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina
A: Atipamezol; N.S.: No significativo

Tablas P.P.C . II 1, 2, 3, 4, 5.

La presión de perfusión coronaria tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina se ve significativamente aumentada durante los primeros 15 minutos tal y como se describe en los gráficos PPC II. 2, 3 y 4. La administración de atipamezol aumenta también significativamente los valores de la presión de perfusión coronaria durante todo el tiempo que dura el estudio.

Consumo de oxígeno miocárdico

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	135±14	149±14	135±14	127±10	116±9	126±7	117±6
Detomidina	142±19	172±14	143±16	124±15	115±11	117±5	109±7
Medetomidina	124±11	154±10	149±10	117±11	118±9	116±9	120±9
Atipamezol	173±22	243±31	249±36	250±35	240±31	220±26	221±32
Salino	169±24	158±20	147±20	153±18	150±19	145±18	151±21

Se expresa en mm de Hg . latido

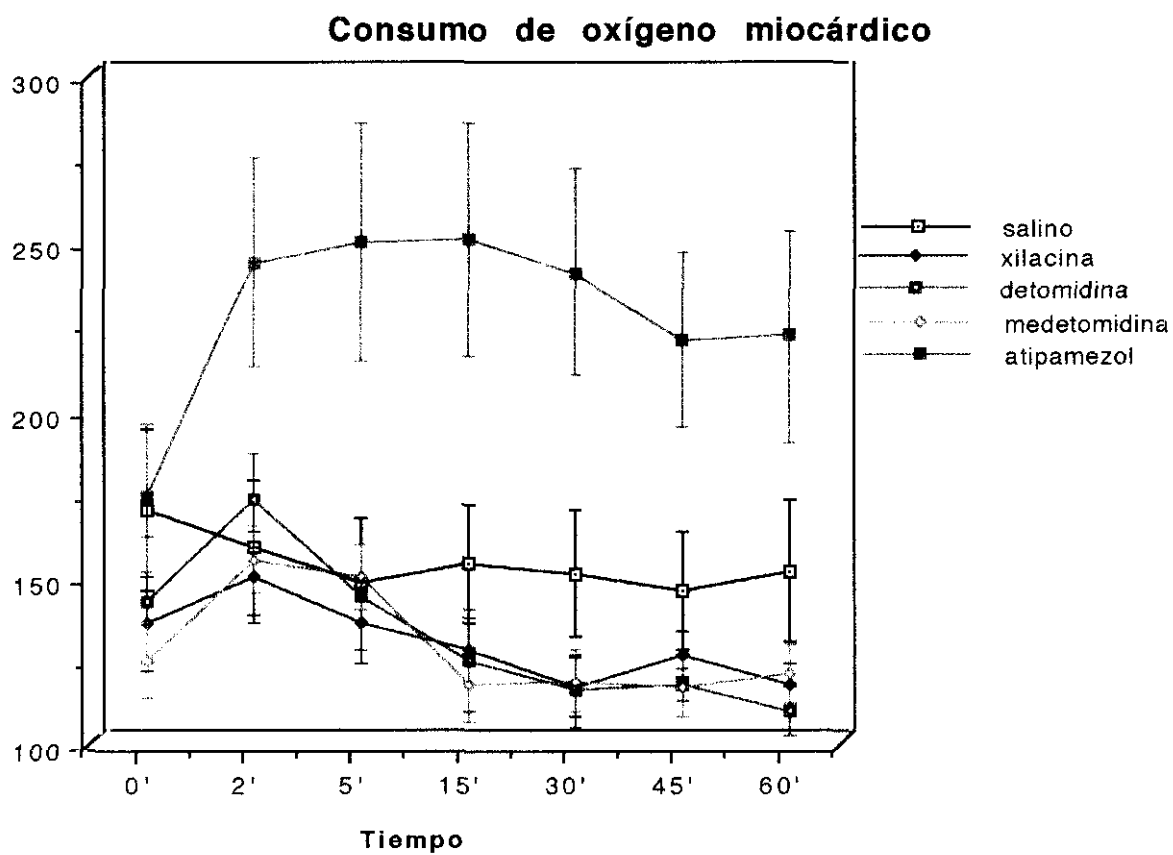


Gráfico RC I

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.

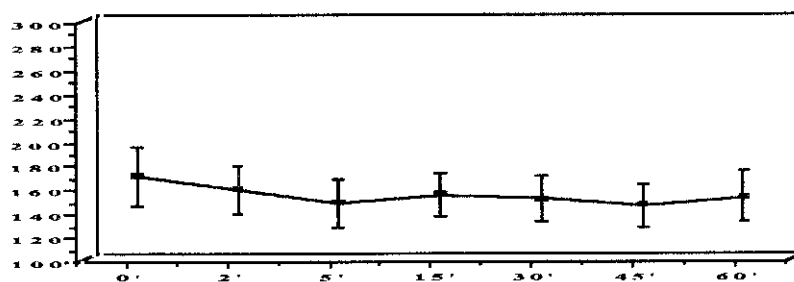


Grafico RC II.1

$p < 0.01$.

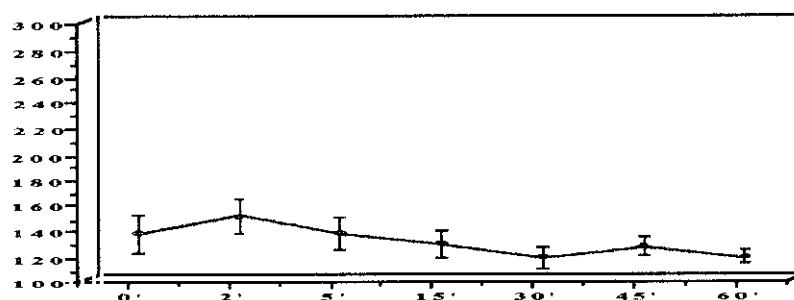


Grafico RC. II.2

$p < 0.01$

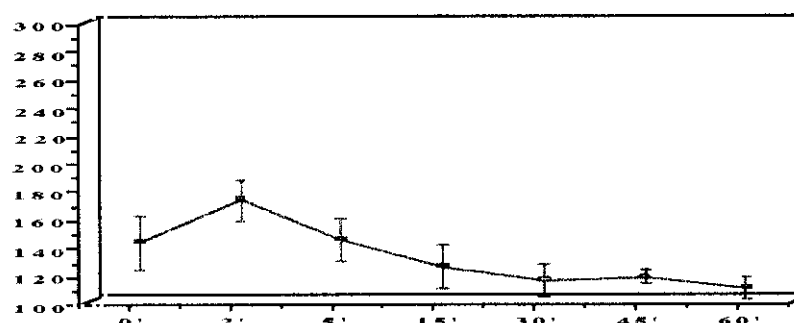


Grafico RC. II.3

$p < 0.01$.

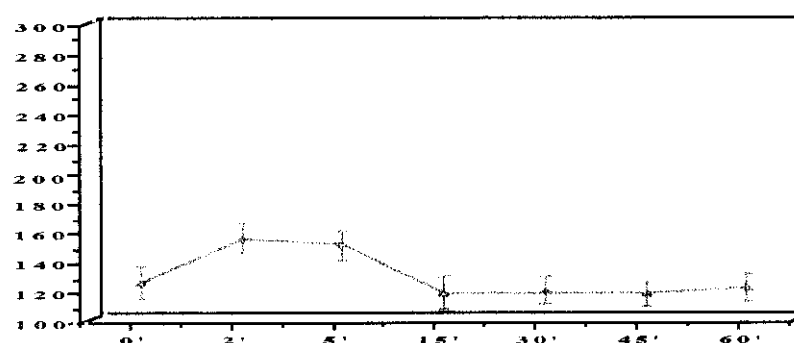


Grafico RC. II.4

$p < 0.01$.

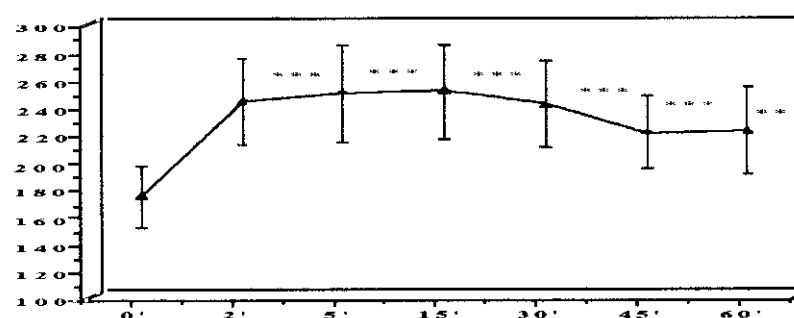


Grafico RC. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparacion estadística entre los farmacos en los distintos tiempos del estudio

	RCS0	RCX0	RCD0	RCM0
RCX0	N.S.			
RCD0	N.S.	N.S.		
RCM0	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RCS2	RCX2	RCD2	RCM2
RCX2	N.S.			
RCD2	N.S.	N.S.		
RCM2	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA2	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RCS5	RCX5	RCD5	RCM5
RCX5	N.S.			
RCD5	N.S.	N.S.		
RCM5	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA5	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RCS15	RCX15	RCD15	RCM15
RCX15	N.S.			
RCD15	N.S.	N.S.		
RCM15	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA15	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RCS30	RCX30	RCD30	RCM30
RCX30	N.S.			
RCD30	N.S.	N.S.		
RCM30	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA30	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RCS45	RCX45	RCD45	RCM45
RCX45	N.S.			
RCD45	N.S.	N.S.		
RCM45	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA45	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RCS60	RCX60	RCD60	RCM60
RCX60	N.S.			
RCD60	N.S.	N.S.		
RCM60	N.S.	N.S.	N.S.	
RCA60	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

RC: Rendimiento cardíaco ; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina
A: Atipamezol; N.S.: No significativo

Tablas R.C . II 1, 2, 3, 4, 5.

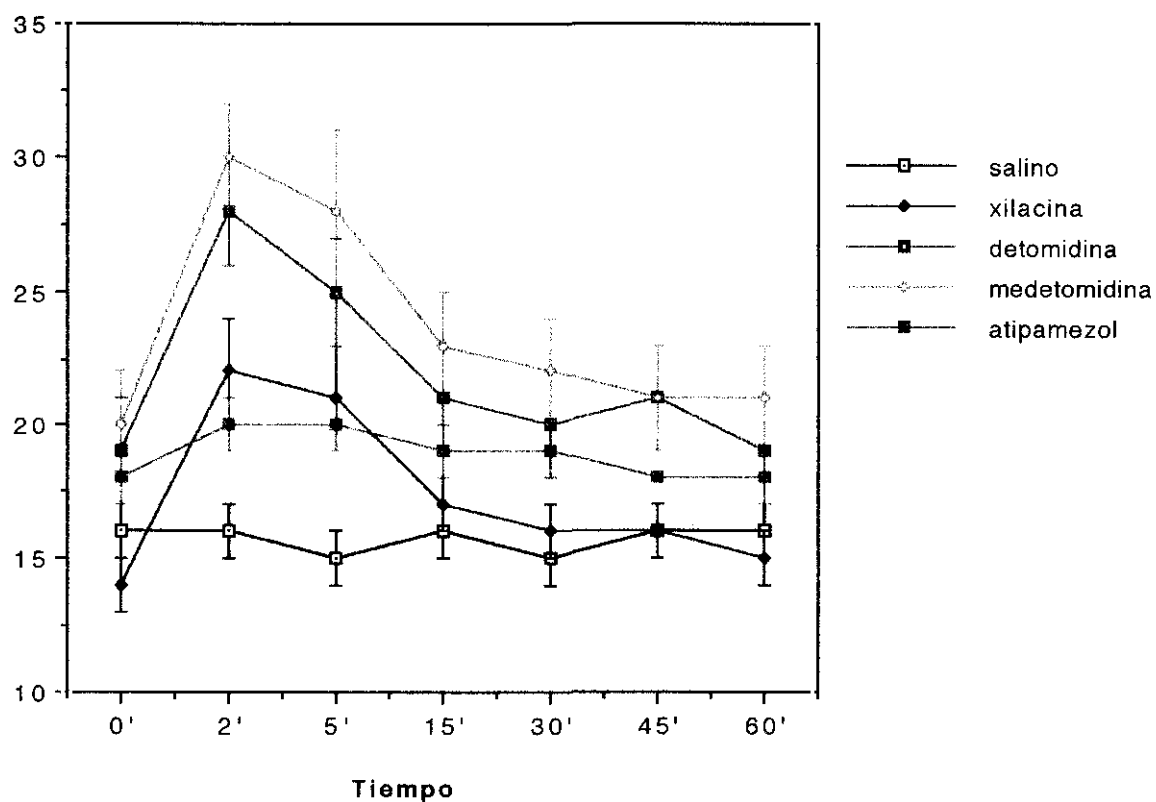
El consumo de oxígeno micocardico sufre un efecto bifásico tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina, es decir, aumenta sus valores durante los primeros dos minutos y después disminuye aunque estos cambios que se producen no son significativamente estadísticos (Gráficos RC II 2, 3 y 4). Sin embargo la administración de atipamezol hace que aumente significativamente el consumo de oxígeno por parte del miocardio durante toda el tiempo de duración del estudio (Gráfico RC II 5)

Presión media de la arteria pulmonar

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	14,0±0,8	22,3±1,3	21,0±1,8	17,3±1,4	16,3±0,9	15,9±1,3	15,3±1,3
Detomidina	18,8±2,0	28,2±2,1	25,3±2,4	20,7±1,6	20,2±2,0	20,7±2,1	19,3±1,9
Medetomidini	20,3±2,0	29,8±2,0	27,8±2,3	23,3±2,5	22,3±2,0	21,2±2,0	21,0±2,0
Atipamezol	18,2±0,6	20,3±1,0	20,0±1,3	19,0±0,7	18,8±0,5	18,2±0,5	18,1±0,6
Salino	15,7±1,4	15,7±1,4	15,0±1,1	15,6±1,4	15,2±1,1	16,1±1,4	16,2±1,4

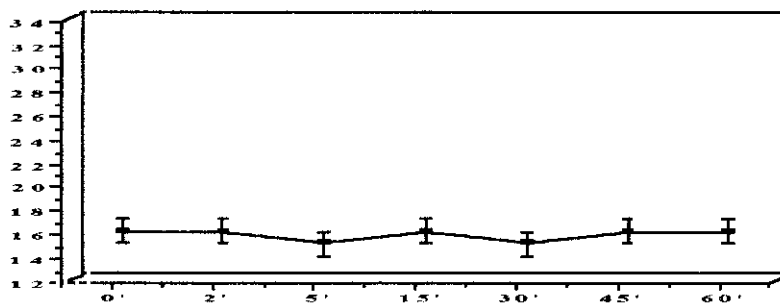
Se expresa en mm de Hg

PRESION MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR



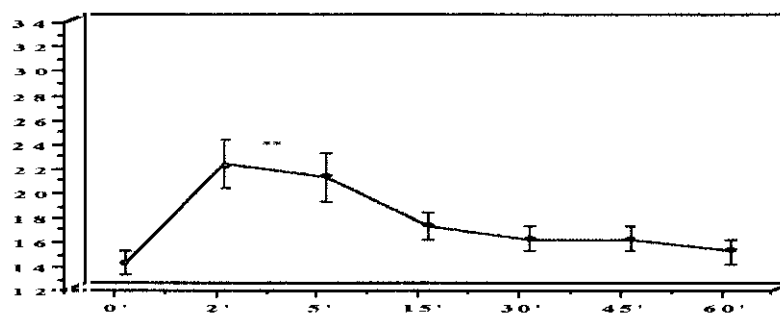
Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.



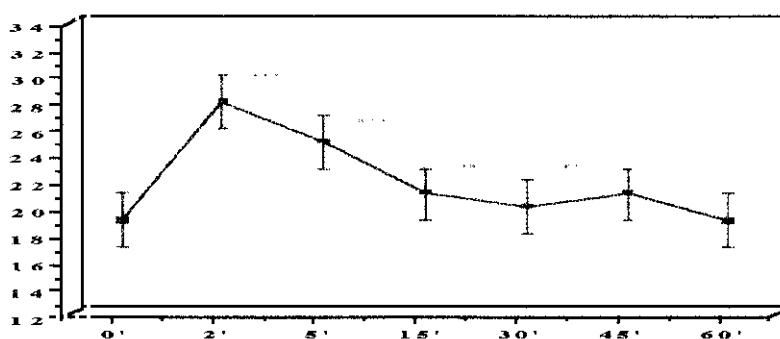
salino
Grafico PAP. II.1

$p < 0.01$.



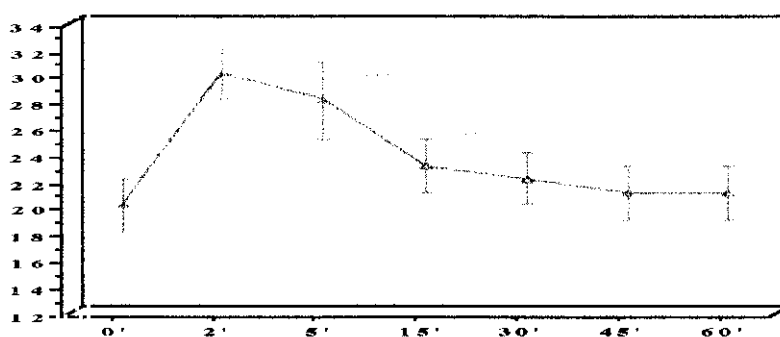
xtlacina
Grafico PAP. II.2

$p < 0.01$



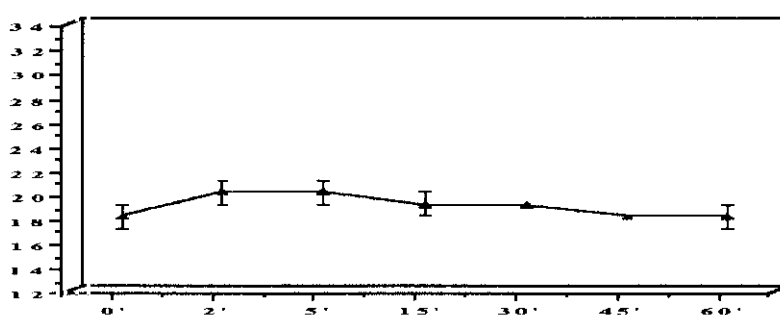
detomidina
Grafico PAP. II.3

$p < 0.01$.



medetomidin
Grafico PAP. II.4

N?S.



atipamezol
Grafico PAP. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PAPS0	PAPX0	PAPD0	PAPM0
PAPX0	N.S.			
PAPD0	N.S.	N.S.		
PAPM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PAPA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PAPS2	PAPX2	PAPD2	PAPM2
PAPX2	p<0.05			
PAPD2	p<0.01	p<0.05		
PAPM2	p<0.01	p<0.01	N.S.	
PAPA2	N.S.	N.S.	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PAPS5	PAPX5	PAPD5	PAPM5
PAPX5	N.S.			
PAPD5	p<0.01	N.S.		
PAPM5	p<0.01	p<0.05	N.S.	
PAPA5	N.S.	N.S.	N.S.	p<0.05

p<0.01

	PAPS15	PAPX15	PAPD15	PAPM15
PAPX15	N.S.			
PAPD15	N.S.	N.S.		
PAPM15	p<0.05	N.S.	N.S.	
PAPA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.05

	PAPS30	PAPX30	PAPD30	PAPM30
PAPX30	N.S.			
PAPD30	N.S.	N.S.		
PAPM30	p<0.05	p<0.05	N.S.	
PAPA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PAPS45	PAPX45	PAPD45	PAPM45
PAPX45	N.S.			
PAPD45	N.S.	N.S.		
PAPM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PAPA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PAPS60	PAPX60	PAPD60	PAPM60
PAPX60	N.S.			
PAPD60	N.S.	N.S.		
PAPM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PAPA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

PAP: Presión arteria pulmonar ; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol; N.S.: No significativo

Tablas P.A.P . II 1, 2, 3, 4, 5.

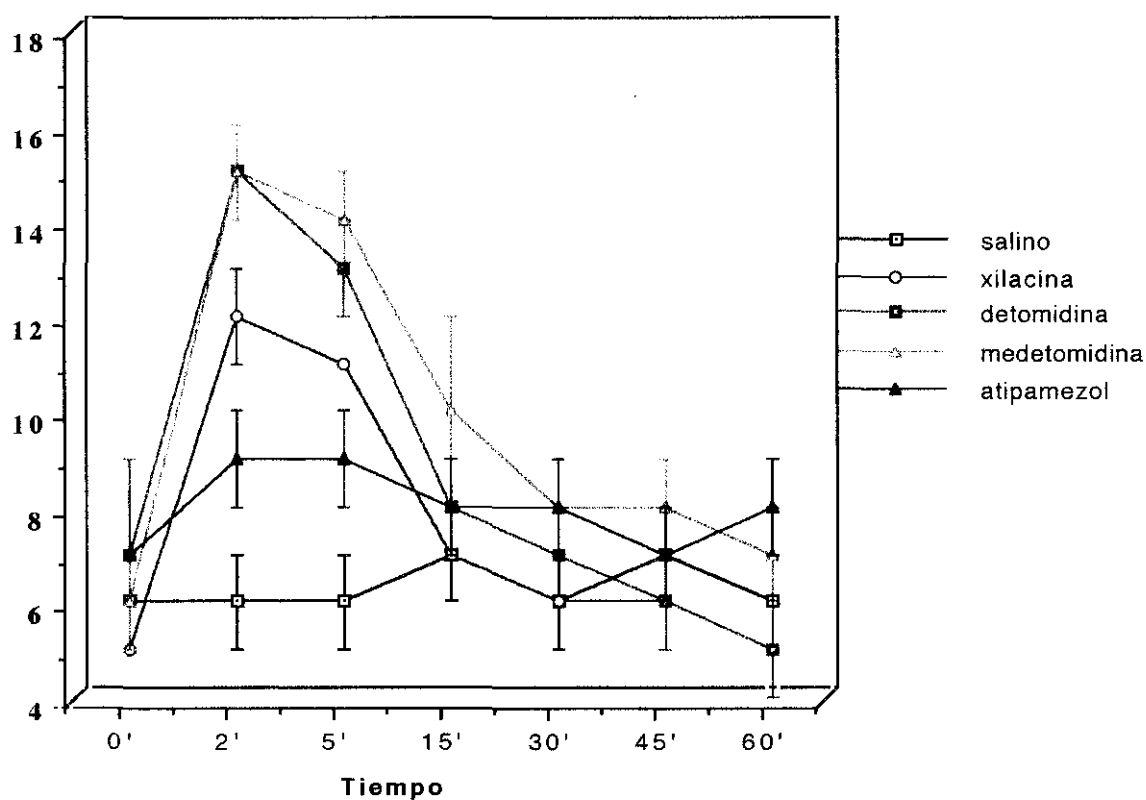
La administración de xilacina produce un aumento significativo de la presión de la arteria pulmonar de dos minutos de duración (Gráfico PAP II 2). La administración de detomidina y medetomidina aumentan significativamente los valores de esta presión durante 30 minutos (Gráfico PAP II 3 y 4), mientras que la administración de atipamezol no varía significativamente los valores medios de la presión de la arteria pulmonar.

Presión media capilar pulmonar

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	5,3±0,6	11,7±0,7	10,8±0,5	7,2±0,5	6,3±0,6	5,9±0,4	5,2±0,2
Detomidina	7,0±1,2	15,3±1,2	12,7±1,3	7,8±1,1	6,7±0,4	6,3±1,0	5,3±0,9
Medetomidina	6,0±1,0	15,2±1,3	14,2±1,3	10±1,6	7,8±0,8	7,8±0,8	7,2±0,6
Atipamezol	7,3±0,4	9,3±1,3	9,0±1,3	8,0±1,0	8,2±1,0	7,3±0,8	8,0±1,1
Salino	6,2±1,1	6,3±0,8	6,3±0,9	6,8±1,2	6,5±0,9	6,8±0,9	6,2±1,0

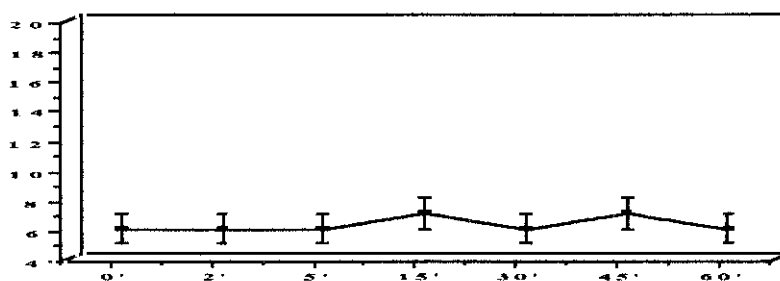
Se expresa en mm de Hg

Presión capilar pulmonar



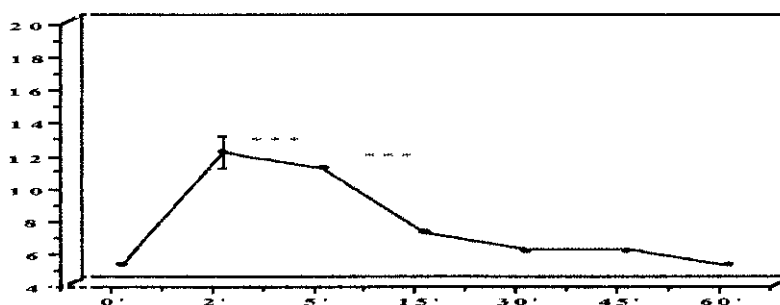
Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

N.S.



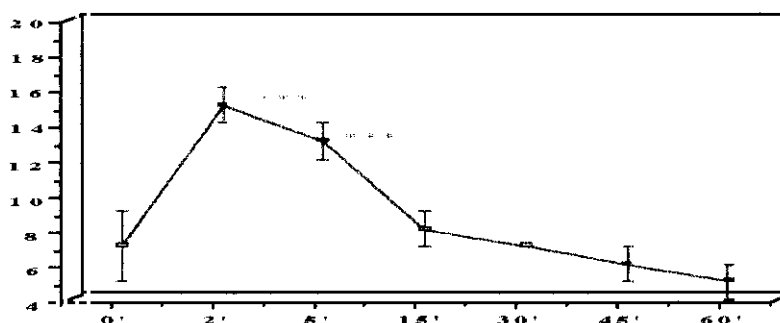
salino
Grafico PCP. II.1

$p < 0.01$.



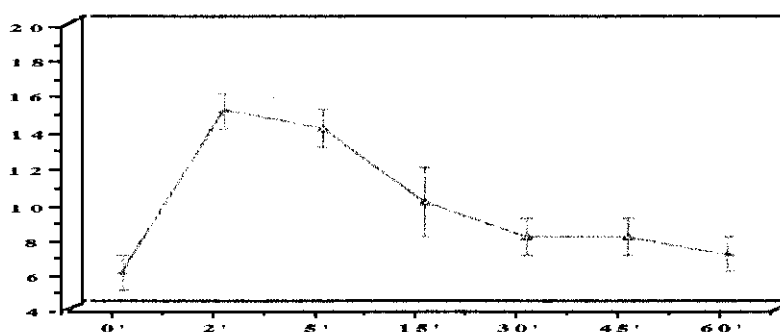
xilacina
Grafico PCP. II.2

$p < 0.01$



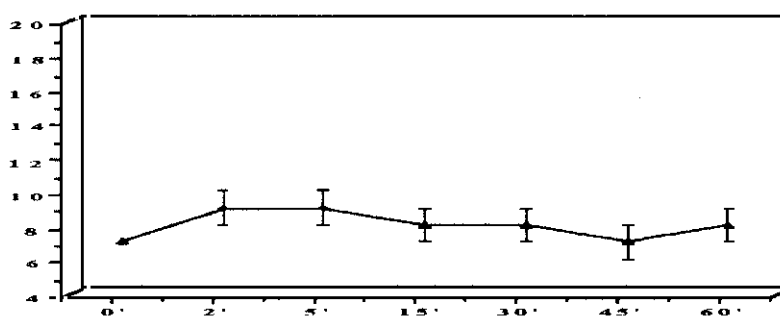
detomidina
Grafico PCP. II.3

$p < 0.01$.



medetomidina
Grafico PCP. II.4

$p < 0.01$.



atipamezol
Grafico PCP. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PCPS0	PCPX0	PCPD0	PCPM0
PCPX0	N.S.			
PCPD0	N.S.	N.S.		
PCPM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PCPA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCPS2	PCPX2	PCPD2	PCPM2
PCPX2	p<0.01			
PCPD2	p<0.01	N.S.		
PCPM2	p<0.01	p<0.05	N.S.	
PCPA2	N.S.	N.S.	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PCPS5	PCPX5	PCPD5	PCPM5
PCPX5	p<0.05			
PCPD5	p<0.01	N.S.		
PCPM5	p<0.01	N.S.	N.S.	
PCPA5	N.S.	N.S.	N.S.	p<0.05

p<0.01

	PCPS15	PCPX15	PCPD15	PCPM15
PCPX15	N.S.			
PCPD15	N.S.	N.S.		
PCPM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PCPA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCPS30	PCPX30	PCPD30	PCPM30
PCPX30	N.S.			
PCPD30	N.S.	N.S.		
PCPM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PCPA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCPS45	PCPX45	PCPD45	PCPM45
PCPX45	N.S.			
PCPD45	N.S.	N.S.		
PCPM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PCPA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCPS60	PCPX60	PCPD60	PCPM60
PCPX60	N.S.			
PCPD60	N.S.	N.S.		
PCPM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PCPA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

PCP: Presión capilar pulmonar ; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol; N.S.: No significativo

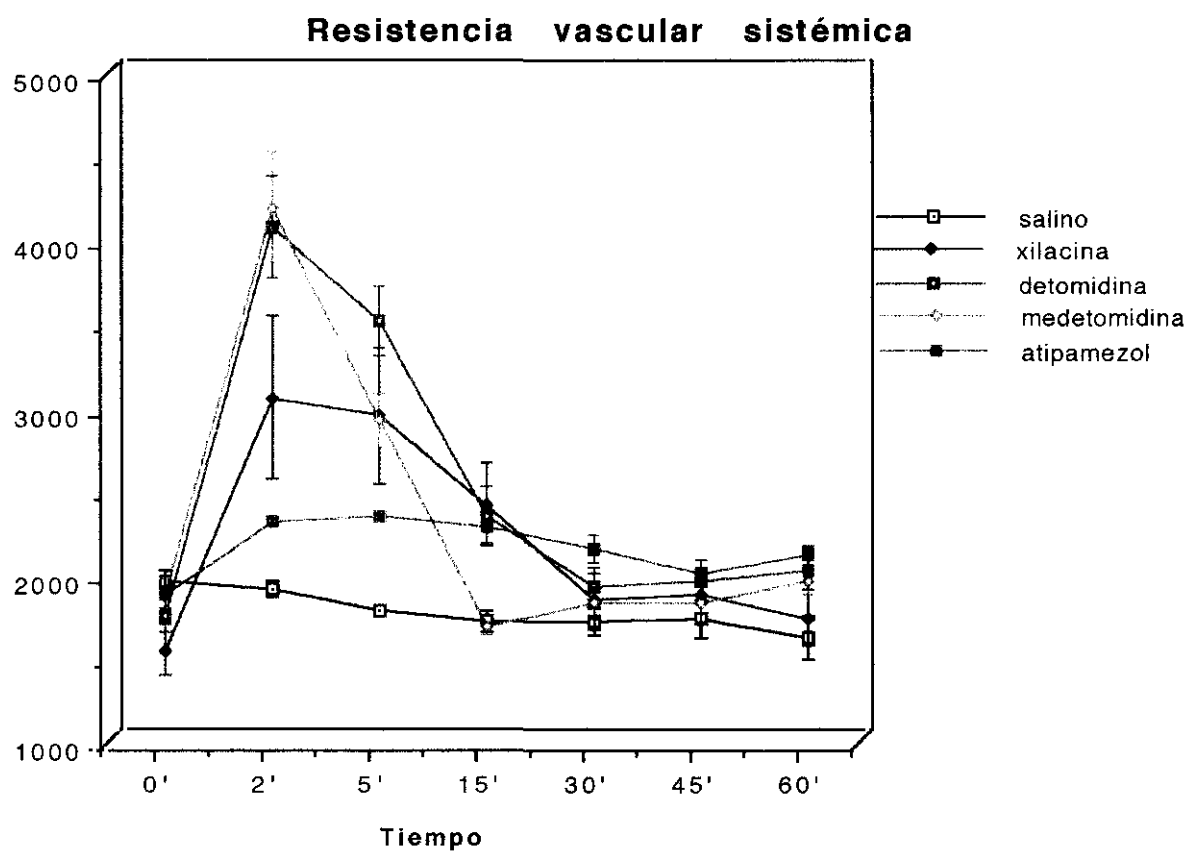
Tablas P.C.P . II 1, 2, 3, 4, 5.

La presión capilar pulmonar aumenta significativamente sus valores durante cinco minutos, tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina (Gráficos PCP II 2, 3 y 4). La administración de atipamezol no varia significativamente los valores de la presión capilar pulmonar.

Resistencia vascular sistémica

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	1533±152	3045±491	2936±417	2402±247	1829±166	1870±160	1730±171
Detomidina	1739±98	4069±302	3506±214	2341±176	1920±113	1953±122	2014±146
Medetomidini	1875±87	4182±329	2914±160	1671±41	1825±98	1813±104	1947±84
Atipamezol	1867±111	2295±13	2335±15	2274±38	2140±76	1990±80	2105±32
Salino	1952±129	1895±51	1769±17	1708±62	1703±82	1723±114	1614±129

Se expresa en dinas.seg.cm-5



Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control

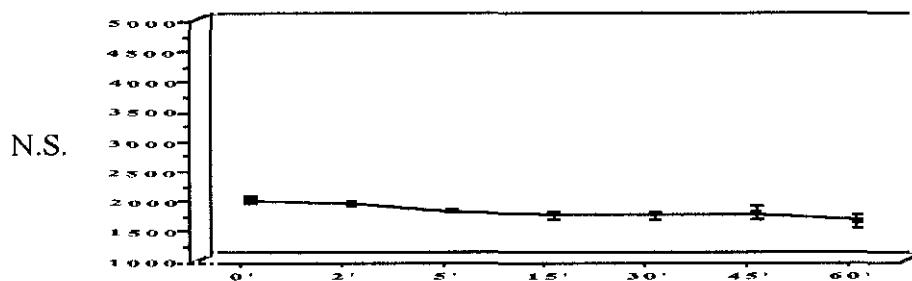


Grafico RVS. II.1

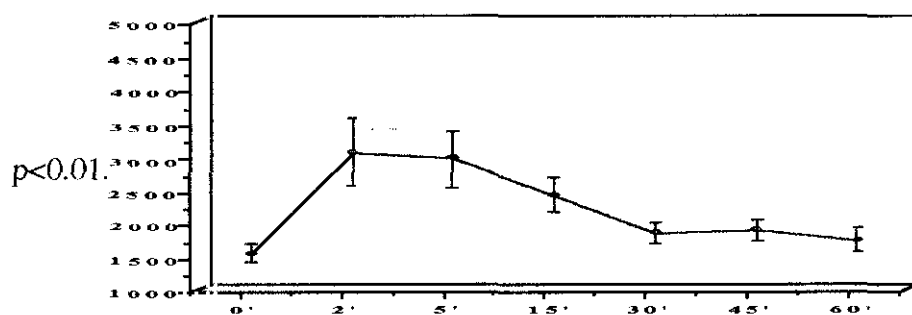


Grafico RVS. II.2

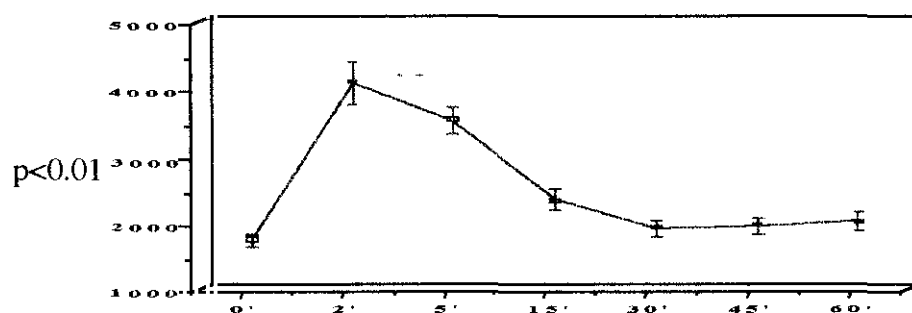


Grafico RVS. II.3

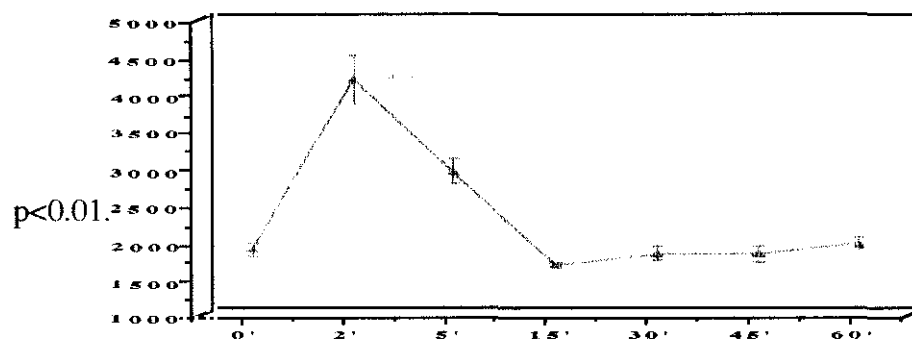


Grafico RVS. II.4

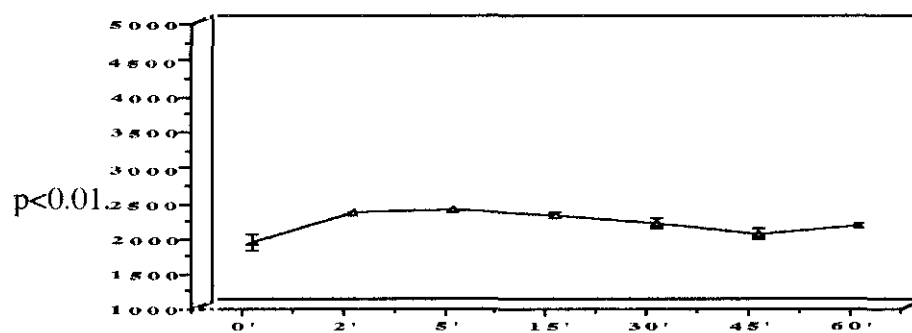


Grafico RVS. II.5

N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	RVSS0	RVSX0	RVSD0	RVSM0
RVSX0	N.S.			
RVSD0	N.S.	N.S.		
RVSM0	N.S.	N.S.	N.S.	
RVSA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RVSS2	RVSX2	RVSD2	RVSM2
RVSX2	p<0.05			
RVSD2	p<0.05	N.S.		
RVSM2	p<0.05	N.S.	N.S.	
RVSA2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.05

	RVSS5	RVSX5	RVSD5	RVSM5
RVSX5	N.S.			
RVSD5	N.S.	N.S.		
RVSM5	N.S.	N.S.	N.S.	
RVSA5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RVSS15	RVSX15	RVSD15	RVSM15
RVSX15	N.S.			
RVSD15	N.S.	N.S.		
RVSM15	N.S.	N.S.	N.S.	
RVSA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RVSS30	RVSX30	RVSD30	RVSM30
RVSX30	N.S.			
RVSD30	N.S.	N.S.		
RVSM30	N.S.	N.S.	N.S.	
RVSA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RVSS45	RVSX45	RVSD45	RVSM45
RVSX45	N.S.			
RVSD45	N.S.	N.S.		
RVSM45	N.S.	N.S.	N.S.	
RVSA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RVSS60	RVSX60	RVSD60	RVSM60
RVSX60	N.S.			
RVSD60	N.S.	N.S.		
RVSM60	N.S.	N.S.	N.S.	
RVSA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

RVS: Resistencia vascular sistémica; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol; N.S.: No significativo

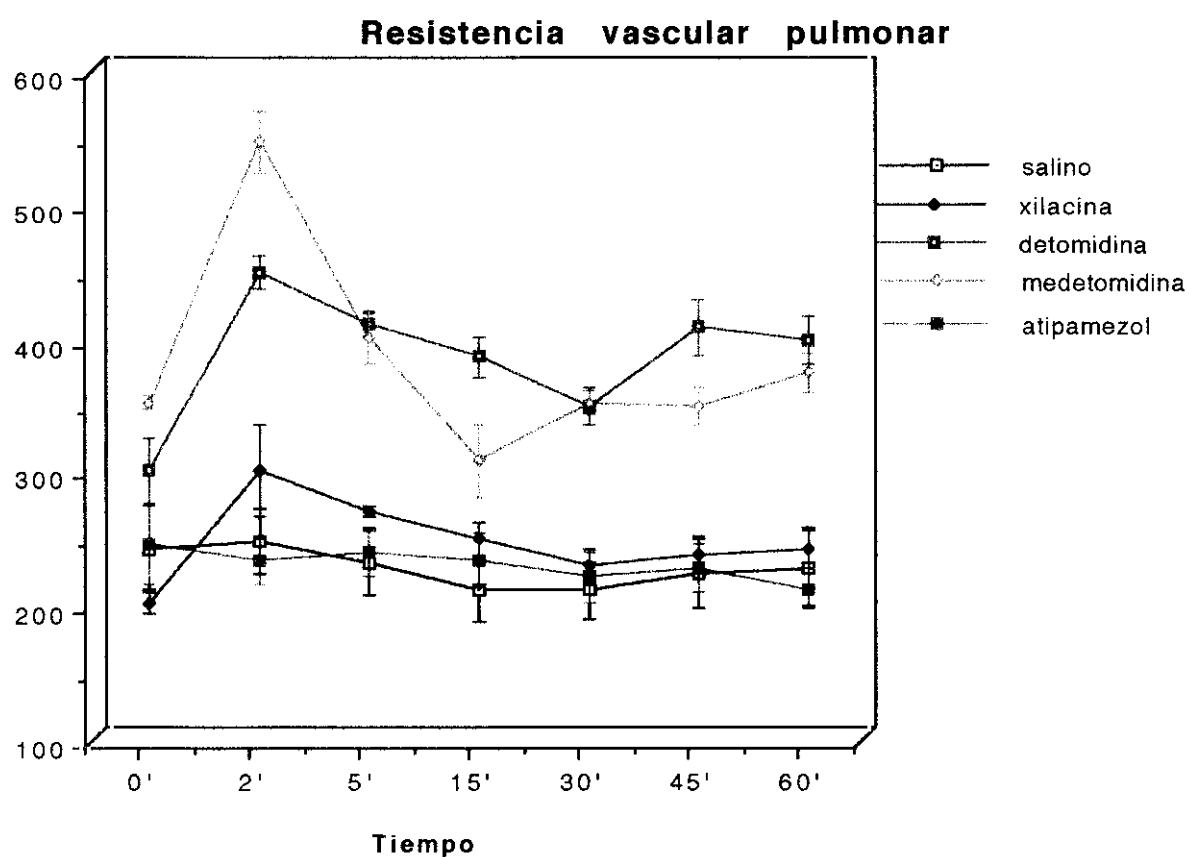
Tablas R.V.S. II 1, 2, 3, 4, 5.

La administración de xilacina, detomidina y medetomidina aumenta la resistencia vascular sistémica durante los primeros quince minutos tras la administración de xilacina, detomidina y medetomidina, aunque este aumento solo es estadísticamente significativo a los dos minutos. (Gráficos RVS II 2, 3 y 4). La administración de atipamezol no varía significativamente las resistencias vasculares sistémicas.

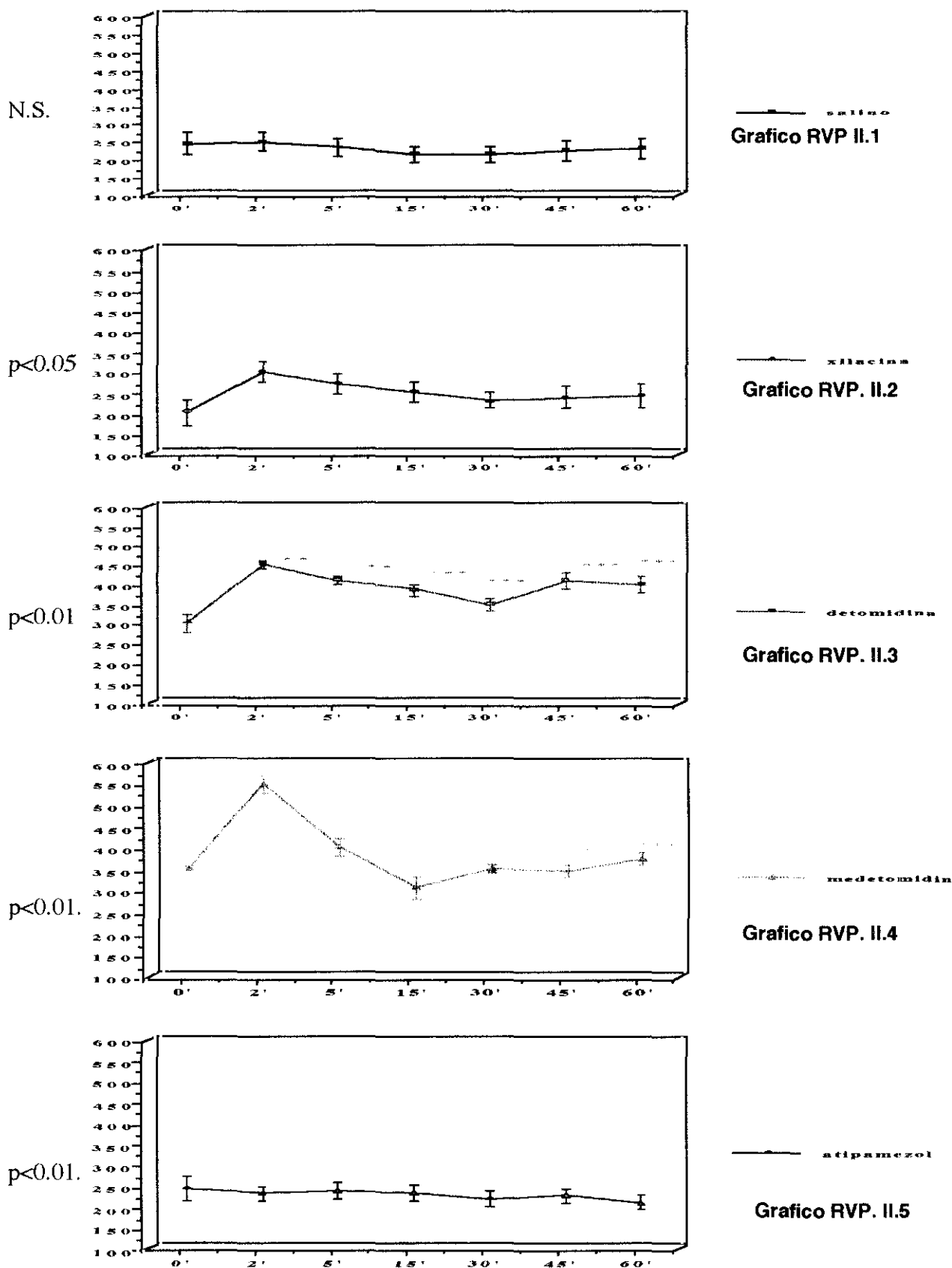
Resistencia vascular pulmonar

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	200±8	299±34	269±4	248±13	229±11	237±13	240±14
Detomidina	298±24	448±12	409±9	385±15	347±14	407±21	397±18
Medetomidini	350±6	545±23	400±20	306±27	350±9	347±15	373±15
Atipamezol	244±29	232±17	238±18	232±20	220±19	226±18	211±15
Salino	241±31	246±24	231±24	211±24	210±21	222±26	227±29

Se expresa en dinas.seg.cm-5



Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	RVPS0	RVPX0	RVPD0	RVPM0
RVPX0	N.S.			
RVPD0	N.S.	N.S.		
RVPM0	N.S.	N.S.	N.S.	
RVPA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	RVPS2	RVPX2	RVPD2	RVPM2
RVPX2	N.S.			
RVPD2	p<0.05	N.S.		
RVPM2	p<0.01	p<0.05	N.S.	
RVPA2	N.S.	N.S.	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	RVPS5	RVPX5	RVPD5	RVPM5
RVPX5	N.S.			
RVPD5	p<0.05	N.S.		
RVPM5	N.S.	N.S.	N.S.	
RVPA5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.05

	RVPS15	RVPX15	RVPD15	RVPM15
RVPX15	N.S.			
RVPD15	p<0.01	p<0.01		
RVPM15	N.S.	N.S.	N.S.	
RVPA15	N.S.	N.S.	p<0.05	N.S.

p<0.01

	RVPS30	RVPX30	RVPD30	RVPM30
RVPX30	N.S.			
RVPD30	p<0.01	p<0.05		
RVPM30	N.S.	N.S.	N.S.	
RVPA30	N.S.	N.S.	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RVPS45	RVPX45	RVPD45	RVPM45
RVPX45	N.S.			
RVPD45	p<0.01	p<0.01		
RVPM45	p<0.01	p<0.05	N.S.	
RVPA45	N.S.	N.S.	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	RVPS60	RVPX60	RVPD60	RVPM60
RVPX60	N.S.			
RVPD60	N.S.	N.S.		
RVPM60	N.S.	N.S.	N.S.	
RVPA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

RVP: Resistencia vascular pulmonar; S:Salino; X: Xilacina; D: Detomidina ;M:Medetomidina
A: Atipamezol; N.S.: No significativo

Tablas R.V.P. II 1, 2, 3, 4, 5.

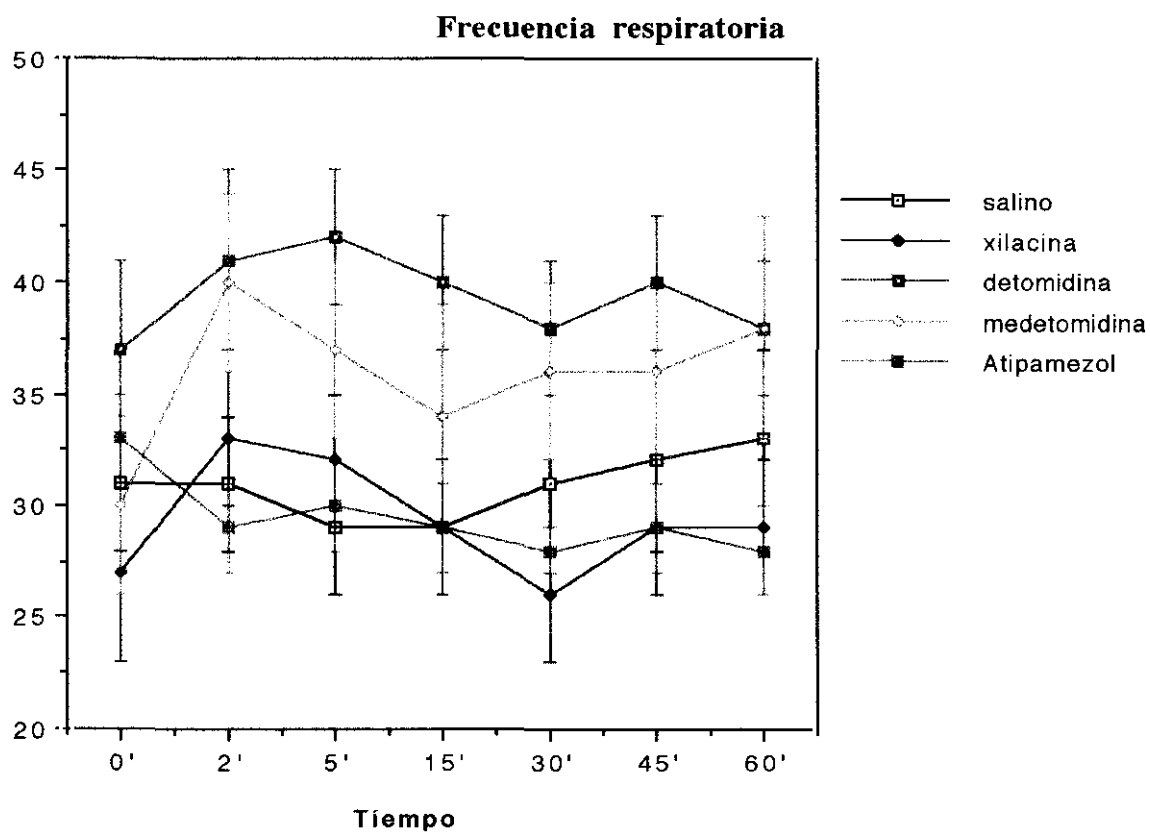
La resistencia vascular pulmonar ve aumentados sus valores tras la administración de la xilacina, detomidina y medetomidina, aunque de forma estadísticamente distinta, el aumento de la resistencia vascular pulmonar producido por la administración de xilacina no es estadísticamente significativo (Gráfico II 2), el producido por la detomidina es significativamente estadístico durante todo el estudio (Gráfico II 3) y el que se produce tras la administración de medetomidina es significativo a los dos minutos y a los treinta, cuarenta y cinco y sesenta (Gráfico II 4). La administración de atipamezol no produce variaciones significativas en la resistencia vascular pulmonar.

3.2 Parámetros respiratorios

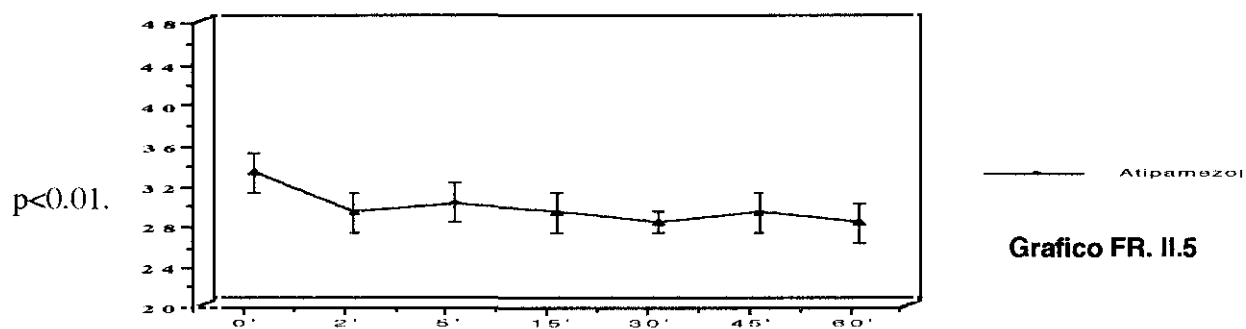
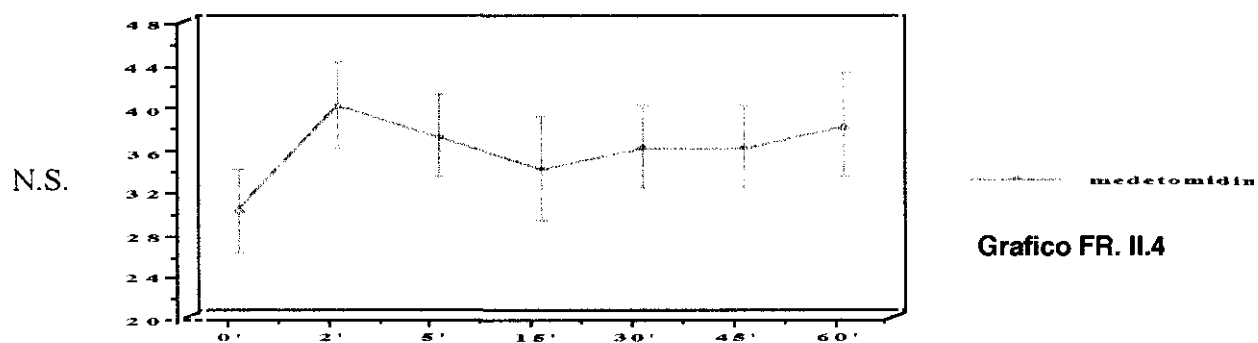
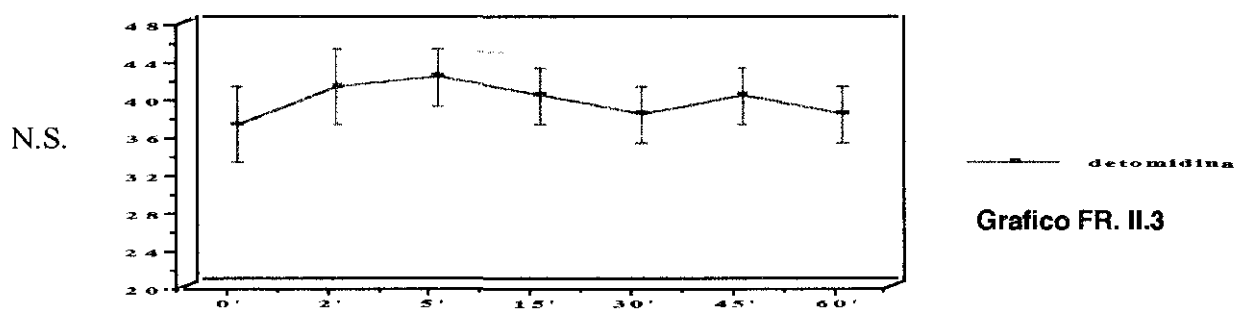
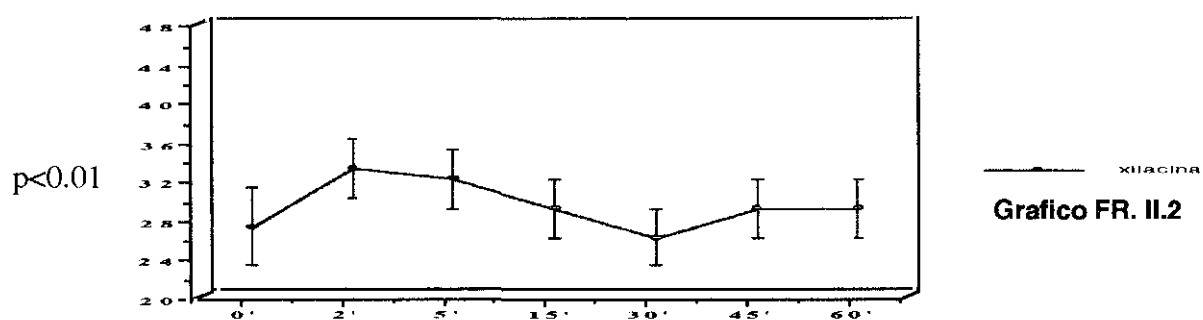
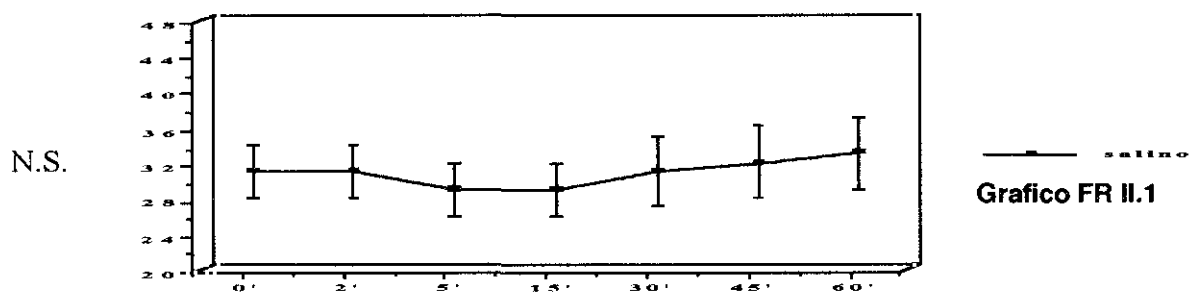
Frecuencia respiratoria

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	27,2±3,6	33,5±3,2	32,0±2,8	29,2±3,1	26,0±3,1	28,7±3,2	29,3±3,2
Detomidina	37,2±4,0	41,2±4,4	42,3±2,9	39,7±3,3	38,3±2,7	40,3±2,5	38,0±2,7
Medetomidina	32,3±2,7	40,0±2,4	37,0±2,3	34,3±2,9	36,0±2,7	36,3±2,4	38,0±2,9
Atipamezol	33,3±2,1	29,3±1,6	30,3±1,9	29,3±2,4	28,3±1,5	29,3±1,9	28,0±1,5
Salino	31,3±3,4	31,3±2,8	29,3±2,6	29,3±3,0	31,3±3,8	32,0±3,7	33,0±4,4

Se expresa en respiraciones por minuto



Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PASS0	PASX0	PASD0	PASM0
PASX0	N.S.			
PASD0	N.S.	N.S.		
PASM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PASS2	PASX2	PASD2	PASM2
PASX2	p<0.01			
PASD2	p<0.01	N.S.		
PASM2	p<0.01	N.S.	N.S.	
PASA2	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PASS5	PASX5	PASD5	PASM5
PASX5	p<0.01			
PASD5	p<0.01	N.S.		
PASM5	p<0.01	N.S.	N.S.	
PASA5	p<0.01	N.S.	N.S.	N.S.

p<0.01

	PASS15	PASX15	PASD15	PASM15
PASX15	N.S.			
PASD15	N.S.	N.S.		
PASM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA15	p<0.01	N.S.	p<0.05	p<0.01

p<0.01

	PASS30	PASX30	PASD30	PASM30
PASX30	N.S.			
PASD30	N.S.	N.S.		
PASM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA30	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PASS45	PASX45	PASD45	PASM45
PASX45	N.S.			
PASD45	N.S.	N.S.		
PASM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA45	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

	PASS60	PASX60	PASD60	PASM60
PASX60	N.S.			
PASD60	N.S.	N.S.		
PASM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PASA60	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

p<0.01

PAS: Presión arterial sistólica; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina; A: Atipamezol;
N.S.: No significativo

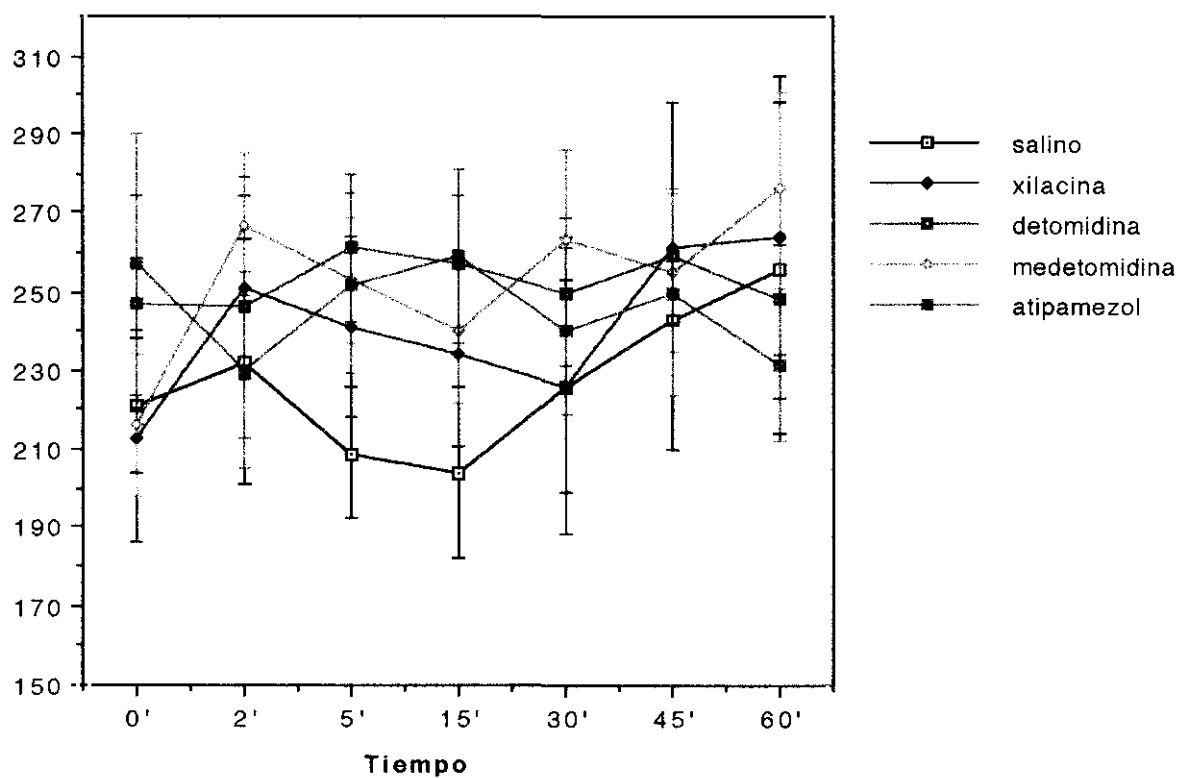
Tablas P.A.S. II 1, 2, 3, 4, 5.

La administración de xilacina, detomidina y medetomidina en el cerdo tiene tendencia a producir un aumento de la frecuencia respiratoria (Gráficos FR II 2, 3 y 4) pero solo lo hace de forma estadísticamente significativa a los cinco minutos tras la administración de detomidina (Gráfico FR II 3). La administración de atipamezol disminuye la frecuencia respiratoria aunque no de manera significativamente estadística. (Gráfico FR II 5).

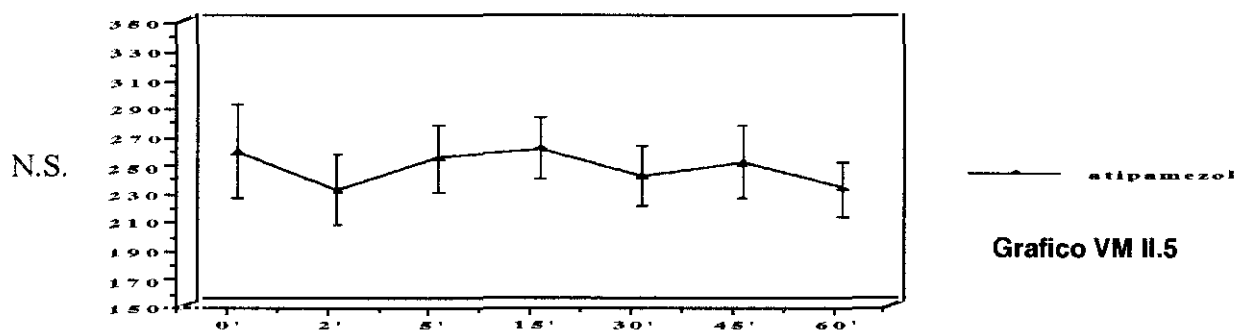
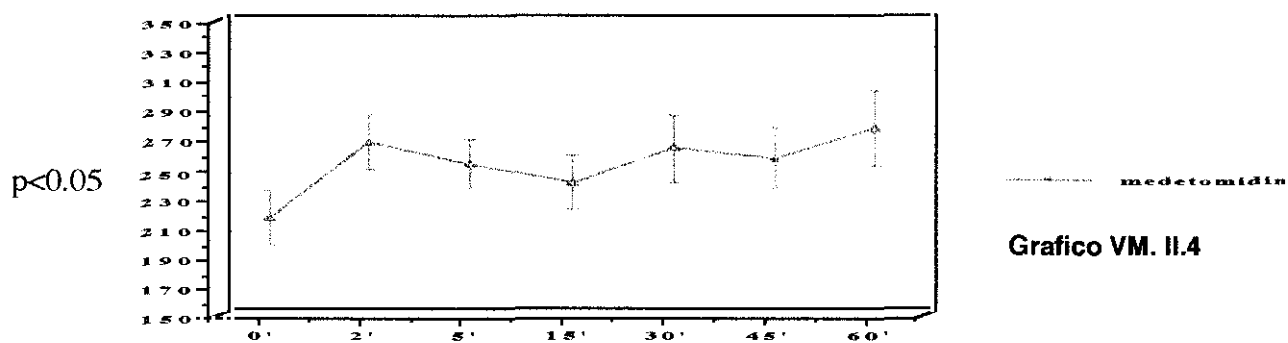
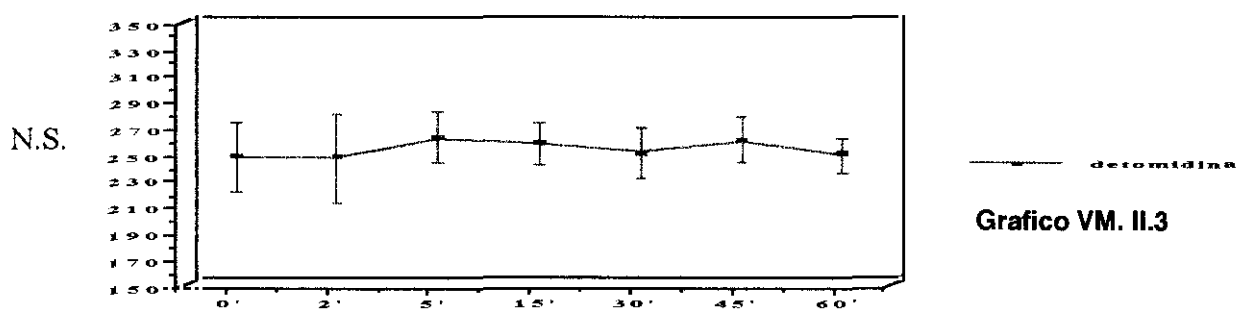
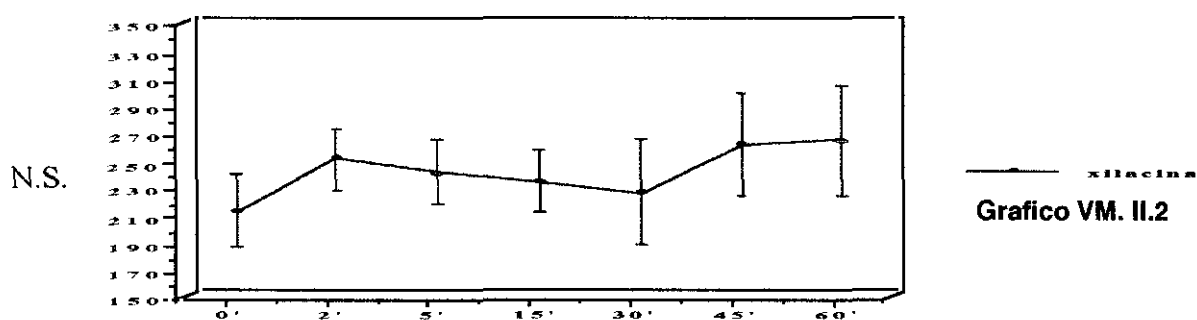
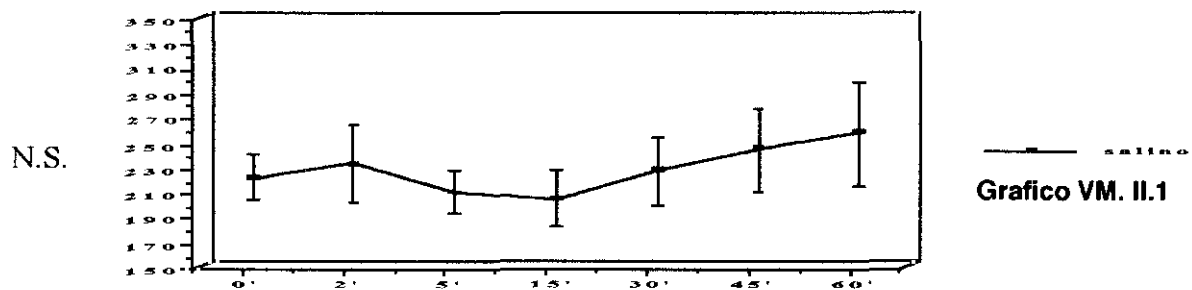
Volumen minuto

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	213±27	250±23	241±24	234±23	226±38	261±37	264±41
Detomidina	247±27	246±33	261±19	257±17	250±19	259±17	248±14
Medetomidina	216±17	267±18	253±16	240±18	263±23	255±20	276±25
Atipamezol	257±33	230±25	252±23	259±22	240±21	250±26	231±19
Salino	221±17	233±31	209±17	204±22	226±27	243±33	256±42

Se expresa en ml /minuto

Volumen minuto

Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** p<0.05; *** p<0.01

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	VMS0	VMX0	VMD0	VMM0
VMX0	N.S.			
VMD0	N.S.	N.S.		
VMM0	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VMS2	VMX2	VMD2	VMM2
VMX2	N.S.			
VMD2	N.S.	N.S.		
VMM2	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VMS5	VMX5	VMD5	VMM5
VMX5	N.S.			
VMD5	N.S.	N.S.		
VMM5	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VMS15	VMX15	VMD15	VMM15
VMX15	N.S.			
VMD15	N.S.	N.S.		
VMM15	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VMS30	VMX30	VMD30	VMM30
VMX30	N.S.			
VMD30	N.S.	N.S.		
VMM30	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VMS45	VMX45	VMD45	VMM45
VMX45	N.S.			
VMD45	N.S.	N.S.		
VMM45	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	VMS60	VMX60	VMD60	VMM60
VMX60	N.S.			
VMD60	N.S.	N.S.		
VMM60	N.S.	N.S.	N.S.	
VMA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

VM: Volumen minuto; S: Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; M: Medetomidina
A: Atipamezol; N.S.: No significativo

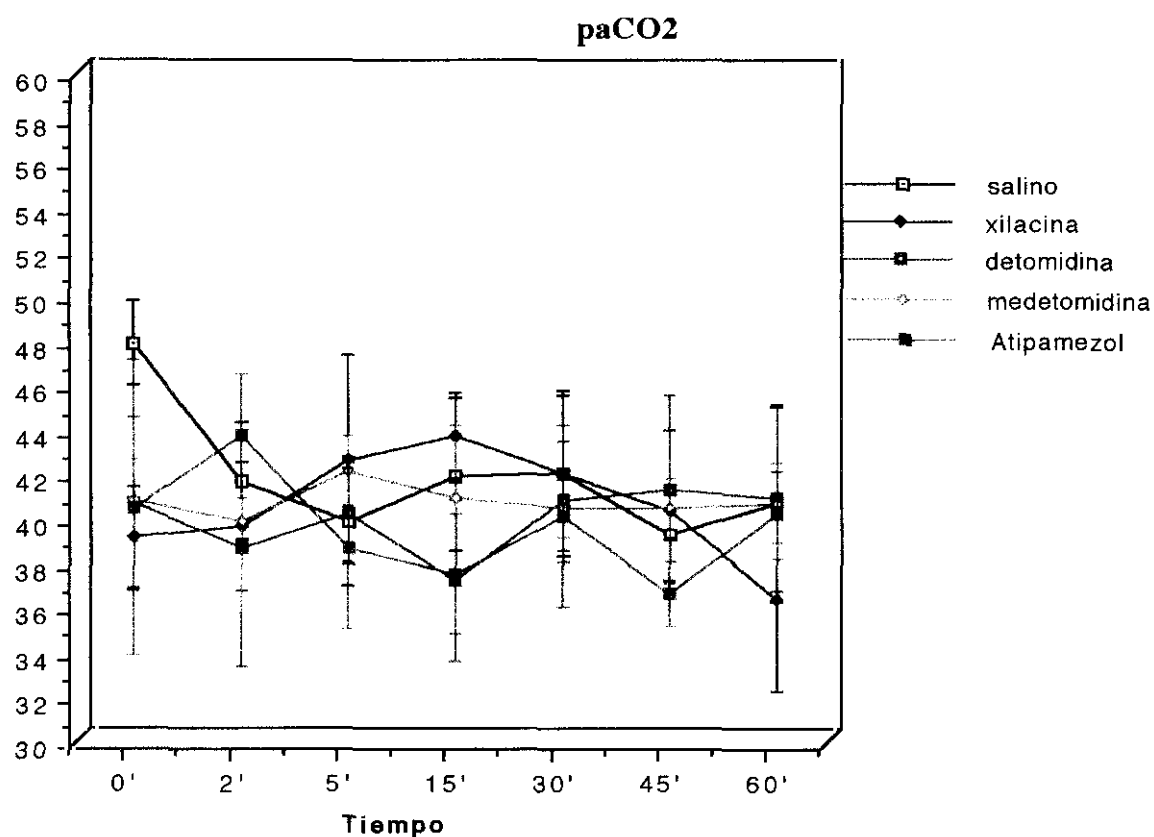
Tablas VM . II 1, 2, 3, 4, 5.

La administración de todos los fármacos objeto de este estudio no variaron significativamente el volumen minuto (Gráficos VM 1,2,3,4 y 5)

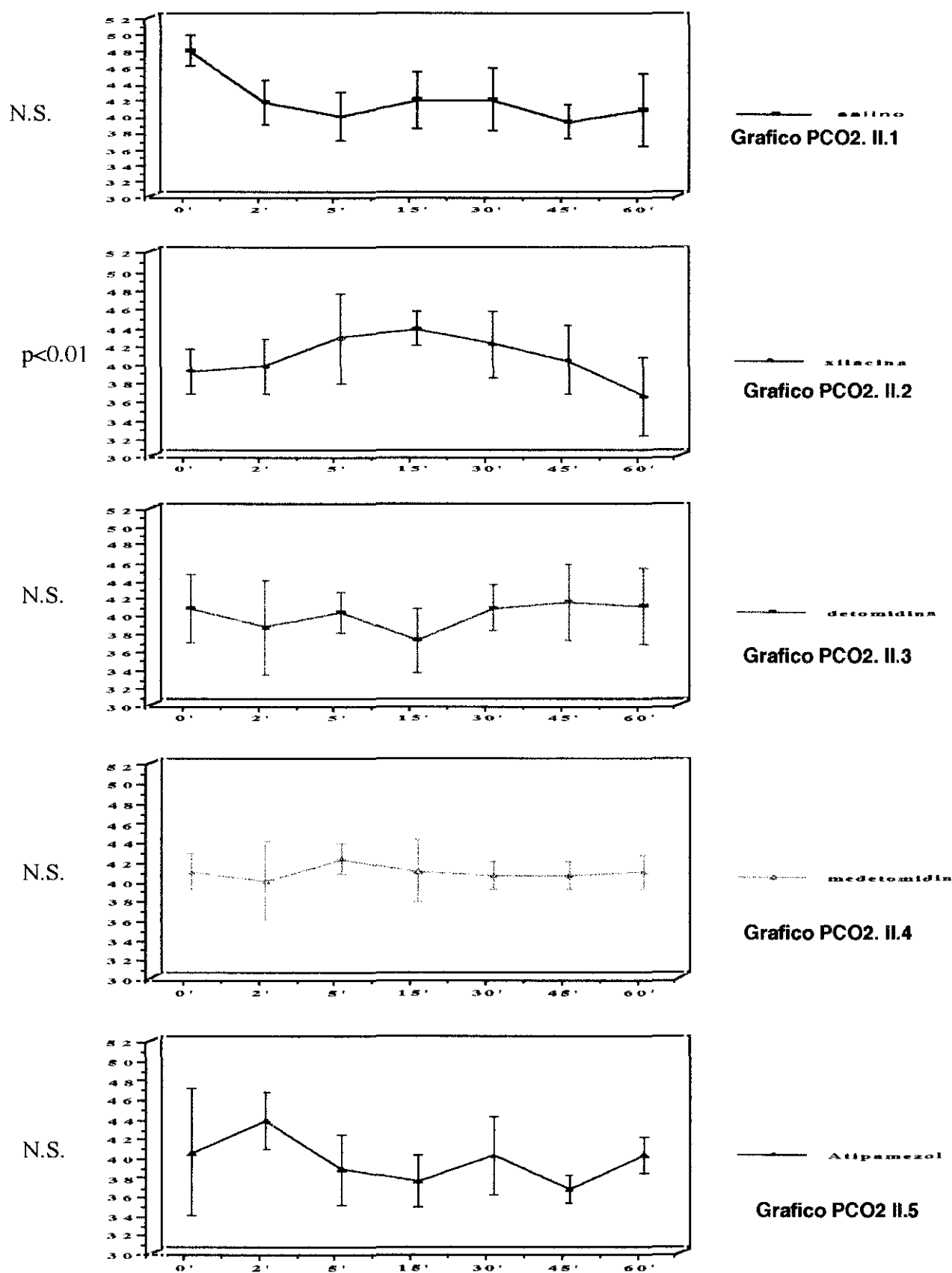
pCO₂

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	39,0±2,3	39,6±2,9	42,5±4,7	43,6±1,9	41,9±3,5	40,2±3,7	36,3±4,2
Detomidina	40,6±3,9	38,5±5,3	40,2±2,2	37,1±3,6	40,7±2,7	41,2±4,3	40,8±4,2
Medetomidina	40,7±1,9	39,8±4,1	42,1±1,6	40,1±3,2	40,4±1,3	40,4±1,3	40,6±1,8
Atipamezol	40,4±6,6	43,6±2,8	38,6±3,6	37,4±2,7	40,0±4,0	36,5±1,5	40,1±1,2
Salino	47,8±1,9	41,6±2,6	39,7±2,9	41,8±3,4	41,9±3,7	39,1±2,1	40,6±4,4

Se expresa en mm de Hg



Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** $p<0.05$; *** $p<0.01$

Comparación estadística entre los fármacos en los distintos tiempos del estudio

	PCO2S0	PCO2X0	PCO2D0	PCO2M0
PCO2X0	N.S.			
PCO2D0	N.S.	N.S.		
PCO2M0	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCO2S2	PCO2X2	PCO2D2	PCO2M2
PCO2X2	N.S.			
PCO2D2	N.S.	N.S.		
PCO2M2	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCO2S5	PCO2X5	PCO2D5	PCO2M5
PCO2X5	N.S.			
PCO2D5	N.S.	N.S.		
PCO2M5	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCO2S15	PCO2X15	PCO2D15	PCO2M15
PCO2X15	N.S.			
PCO2D15	N.S.	N.S.		
PCO2M15	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCO2S30	PCO2X30	PCO2D30	PCO2M30
PCO2X30	N.S.			
PCO2D30	N.S.	N.S.		
PCO2M30	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCO2S45	PCO2X45	PCO2D45	PCO2M45
PCO2X45	N.S.			
PCO2D45	N.S.	N.S.		
PCO2M45	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PCO2S60	PCO2X60	PCO2D60	PCO2M60
PCO2X60	N.S.			
PCO2D60	N.S.	N.S.		
PCO2M60	N.S.	N.S.	N.S.	
PCO2A60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

S:Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; A: Atipamezol; M: Medetomidina; N.S.: No significativo

Tablas PCO2 . II 1, 2, 3, 4, 5.

Ninguno de los fármacos administrados en este estudio varia significativamente la presión parcial de CO₂ en sangre arterial

3.3. Analgesia

Analgesia

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	-	+	+	+	-	-	-
Detomidina	-	-	-	-	-	-	-
Medetomidina	-	+	+	-	-	-	-
Atipamezol	-	-	-	-	-	-	-
Salino	-	-	-	-	-	-	-

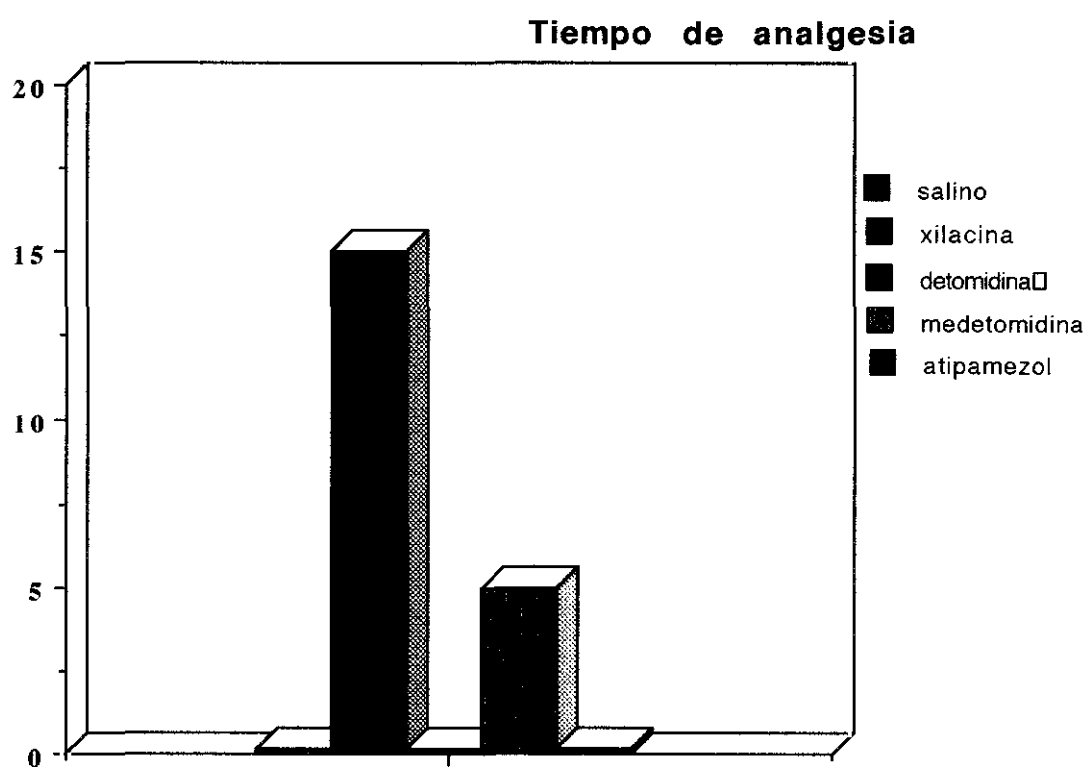


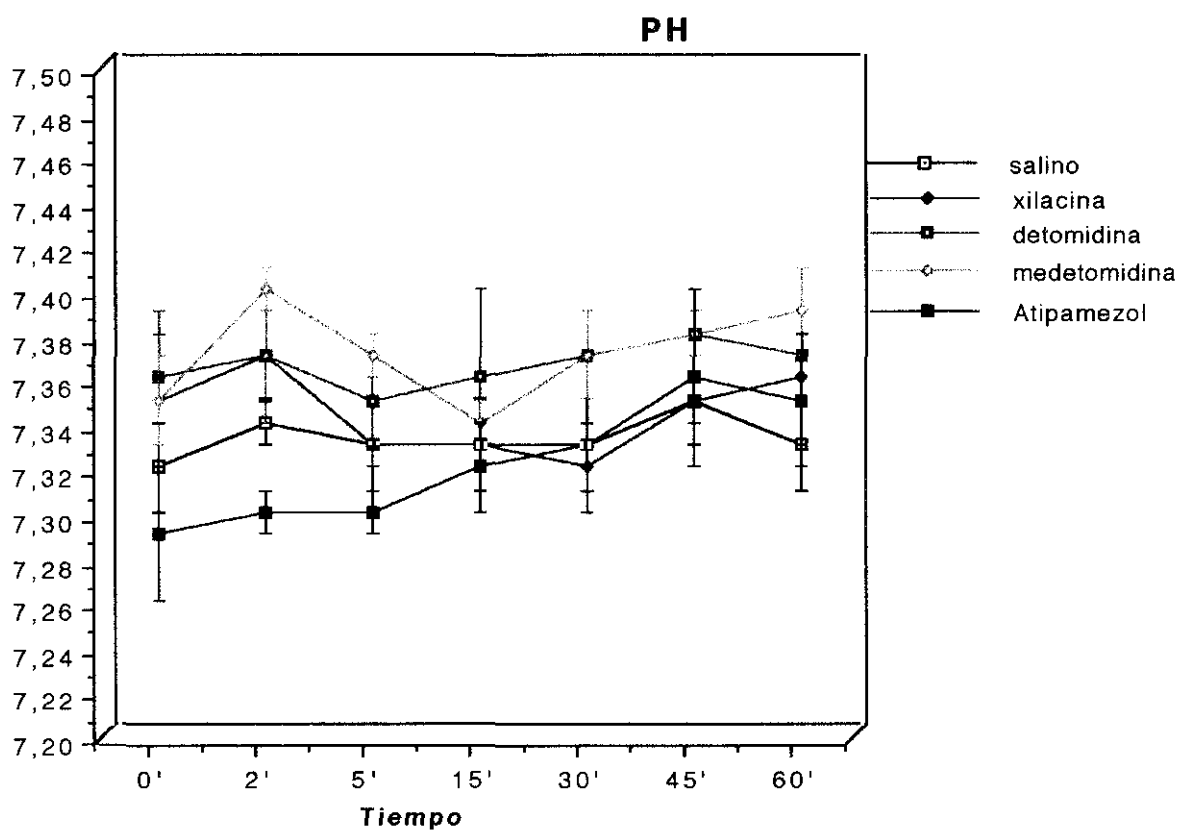
Gráfico A I

La administración de xilacina produjo quince minutos de analgesia, la medetomidina cinco minutos y el resto de los fármacos no tuvo ninguna acción analgésica. (Gráfico A I)

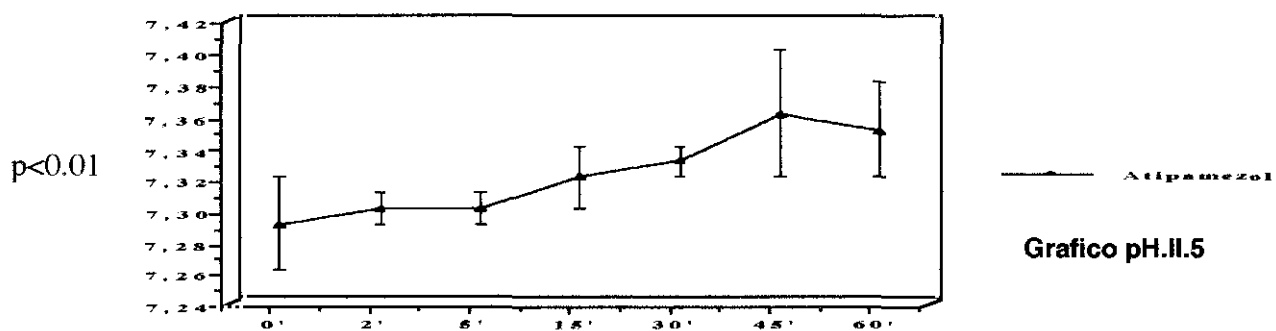
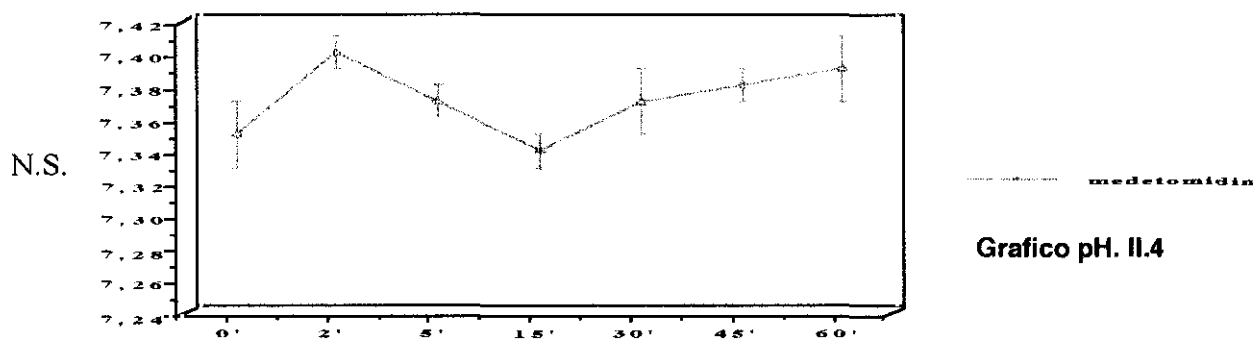
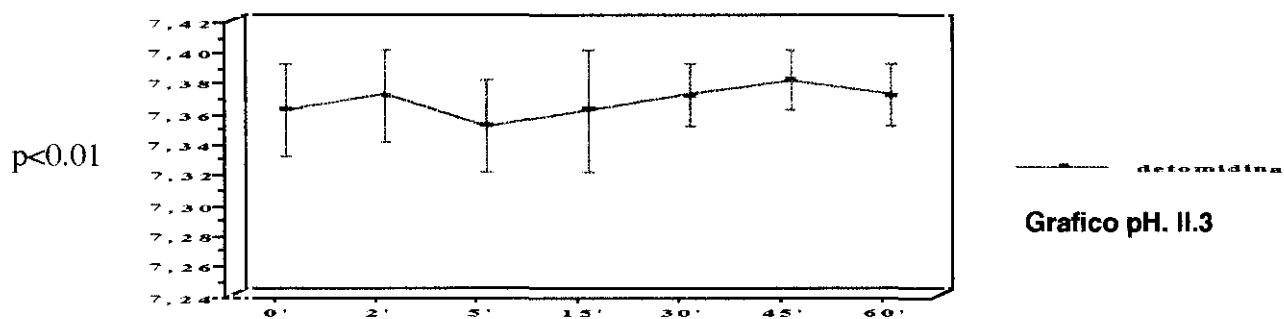
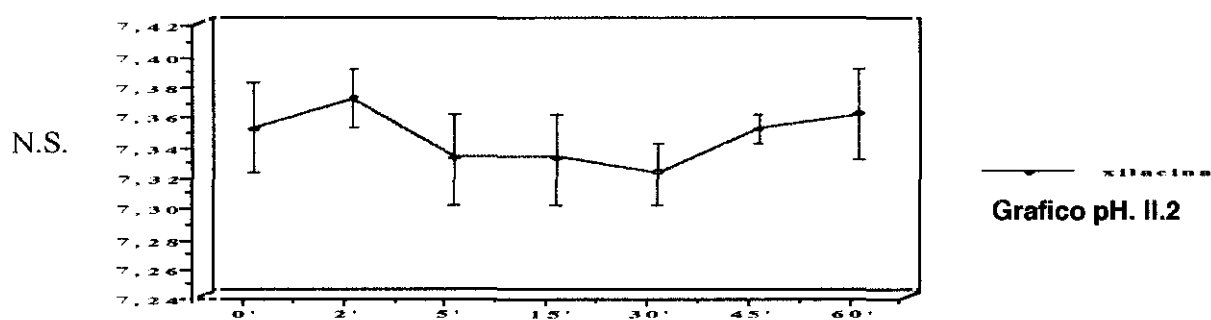
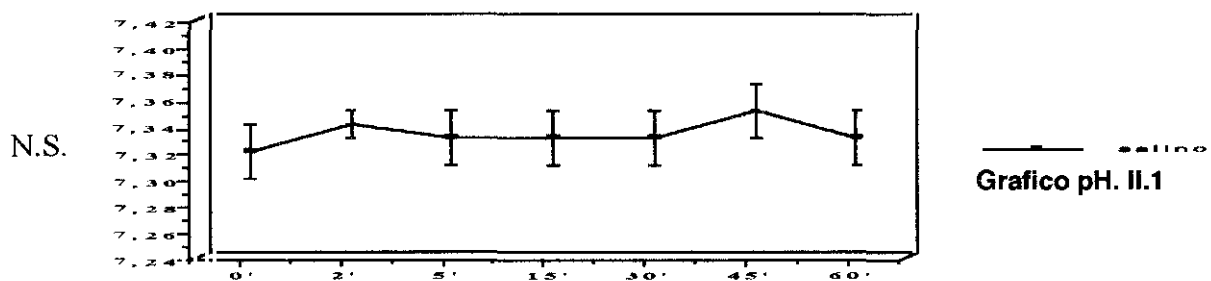
3.4. Equilibrio acido-básico

pH

Fármaco	0'	2'	5'	15'	30'	45'	60'
Xilacina	7,35±0,03	7,37±0,02	7,33±0,03	7,33±0,03	7,32±0,02	7,35±0,01	7,36±0,03
Detomidina	7,36±0,03	7,37±0,03	7,35±0,03	7,36±0,04	7,37±0,20	7,38±0,02	7,37±0,02
Medetomidí	7,35±0,02	7,40±0,01	7,37±0,01	7,34±0,01	7,37±0,02	7,38±0,01	7,39±0,02
Atipamezol	7,29±0,03	7,30±0,01	7,30±0,01	7,32±0,02	7,33±0,01	7,36±0,04	7,35±0,03
Salino	7,32±0,02	7,34±0,01	7,33±0,02	7,33±0,02	7,33±0,02	7,35±0,02	7,33±0,02



Significación estadística global de la evolución de cada fármaco en el tiempo y significación estadística respecto al grupo control



N.S.: No significativo; ** p<0.05; *** p<0.01

Comparacion estadística entre los farmacos en los distintos tiempos del estudio

	PHS0	PHX0	PHD0	PHM0
PHX0	N.S.			
PHD0	N.S.	N.S.		
PHM0	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PHS2	PHX2	PHD2	PHM2
PHX2	N.S.			
PHD2	N.S.	N.S.		
PHM2	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PHS5	PHX5	PHD5	PHM5
PHX5	N.S.			
PHD5	N.S.	N.S.		
PHM5	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PHS15	PHX15	PHD15	PHM15
PHX15	N.S.			
PHD15	N.S.	N.S.		
PHM15	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA15	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PHS30	PHX30	PHD30	PHM30
PHX30	N.S.			
PHD30	N.S.	N.S.		
PHM30	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA30	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PHS45	PHX45	PHD45	PHM45
PHX45	N.S.			
PHD45	N.S.	N.S.		
PHM45	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA45	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

	PHS60	PHX60	PHD60	PHM60
PHX60	N.S.			
PHD60	N.S.	N.S.		
PHM60	N.S.	N.S.	N.S.	
PHA60	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.

S:Salino; X: Xilacina; D: Detomidina; A: Atipamezol; N.S.: No significativo

Tablas PH . III 1, 2, 3, 4, 5.

Ninguno de los fármacos administrados tuvo acciones significativas sobre el equilibrio ácido-básico (Gráficos pH 1, 2, 3, 4 y 5)

4.Discusión

La discusión de los resultados de este trabajo se realiza en base a la siguiente estructura:

- Elección de la dosis
- Sistema cardiovascular
- Sistema respiratorio,
- Acción analgésica
- Equilibrio acido-basico.

4.1 Elección de la dosis

Los agonistas de los adrenorreceptores alfa-2, son fármacos, con excepción de la xilacina, de reciente utilización en veterinaria, por lo que a veces se carece de información sobre su administración en algunas especies animales. Este hecho sucede con la especie porcina, donde solo se ha publicado la utilización de xilacina y no existe bibliografía sobre el uso de detomidina y medetomidina, por lo que en este trabajo se realiza un estudio de estos fármacos, utilizando las dosis que se recomiendan en otras especies animales, donde se administran con relativa frecuencia.

En el caso de la xilacina, para nuestro estudio se utilizó la dosis de 2,0 mg/kg que propone Short (Short, 1986), quien describe que la especie porcina es muy resistente a las acciones sobre la sedación y analgesia de este fármaco y que aunque la sedación a esta dosis es mínima y permite realizar manipulaciones poco dolorosas, sin embargo a esta dosis ya se presentan efectos desfavorables, como puede ser la aparición del vomito.

En otros estudios, realizados por Thurmon (Thurmon, 1987, 1988) se describen también las mínimas acciones sedantes y analgésicas de la xilacina en el cerdo y se afirma que generalmente su utilización debe limitarse a ser componente de alguna asociación anestésica.

En nuestro caso nos decantamos por esta dosis ya que es la propuesta por los autores anteriores, siendo también la recomendada para otras especies de similar tamaño.

Para la detomidina, no existe bibliografía del uso de este fármaco en el cerdo. Este fármaco se administra principalmente en animales grandes, équidos y bóvidos y ha sido también estudiado en la rata (Jochle 1990, Oijala 1988, Hamm, 1984) y en dichos

estudios, la dosis que en estas especies se recomienda por producir los mejores efectos sedantes y analgésicos es de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. En nuestro caso, realizamos un estudio previo utilizando dicha dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, encontrando en los resultados que la detomidina no presentó ninguna acción analgésica, por lo que aumentamos la dosis a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aunque tampoco se consiguió ninguna acción analgésica, las acciones tan importantes que se observaron en el sistema cardiovascular, no aconsejaron utilizar dosis más altas, por lo que el estudio se realizó a la dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

De la misma forma que lo que ocurre con la detomidina, para la medetomidina tampoco existe bibliografía de su uso en la especie porcina, por lo que la dosis utilizada fue de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ que es la recomendada para su administración en otras especies, principalmente en el perro. (Robert, 1989; Sarkiala, 1989; Vainio, 1989; Vaha-Vahe, 1989*)

No existe tampoco ningún estudio que describa la administración del antagonista de los receptores alfa-2 atipamezol, sin administrar antes un agonista de los receptores alfa-2, ni tampoco de su administración como antagonista de la xilacina, que es el único agonista de los receptores alfa-2 utilizado en el cerdo, por lo que de la misma forma que los fármacos anteriores, en nuestro estudio se administró la dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ que es la utilizada en el perro por la mayoría de los autores (Vaha-Vahe, 1990; Vainio 1990, Clarke, 1989; Jarvis 1991; Verstegen 1991).

4.2. Sistema cardiovascular

La administración de los fármacos agonistas de los receptores alfa-2 produce importantes acciones sobre el sistema cardiovascular, estas acciones tanto directas como indirectas son similares y se pueden hacer extensivas a todos ellos.

Sobre la *presión arterial sistémica*, en nuestros resultados la administración de xilacina, detomidina y medetomidina en la especie porcina, ha producido un aumento significativo de esta, que encuentra su mayor valor a los dos minutos y se mantiene elevada durante quince minutos, volviendo después a los valores basales.

Estos resultados se corresponden a lo descrito por otros autores sobre la influencia de los fármacos agonistas de los receptores alfa-2 sobre la presión arterial sistémica, tras la administración de xilacina en el caballo (Wagner, 1991 Muir, 1979 1985, Hsu, 1985), en cabra (Aziz, 1978), en perro (Muir, 1977, Klide, 1975), tras la administración de la detomidina en el caballo (Sorth, 1986) (Wagner, 1991), medetomidina en perros (Vainio, 1989, Clarke, 1989, Bergstrom, 1988) y rata (Savola, 1989)

La administración intravenosa de estos fármacos produce una estimulación de los receptores periféricos postsinápticos alfa, situados en el músculo liso vascular (Drew, 1979), este estímulo produce una respuesta vasoconstrictora de los vasos que hace que aumenten las presiones arteriales, sistólica, diastólica y media. Esta respuesta vasoconstrictora esta regulada por los receptores alfa1 y alfa2.

La proporción en la respuesta vasoconstictora de los receptores alfa1 y alfa2 fue calculada usando agentes antagonistas selectivos de cada subtipo de adrenorreceptor. En estudios realizados administrando detomidina en rata, los efectos vasoconstrictores no fueron afectados utilizando un tratamiento previo con Prazosin agente antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 (Timmerman, 1980), pero si fueron marcadamente antagonizados tras la administración de Atipamezol, fármaco antagonista selectivo de los re-

ceptores adrenérgicos alfa2 (Virtanen, 1989). Los mismos resultados fueron descritos tras la administración de Idazoxan otro antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa2. Estos estudios indican que la acción vasoconstrictora vascular y por tanto la hipertensión transitoria que se produce es debida en su mayor parte a la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa2.

En cuanto a la *frecuencia cardiaca*, la mayoría de los autores encuentran que la administración de los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos alfa2, estudiados en otras especies coinciden con nuestros resultados en la especie porcina. Nosotros, encontramos que inmediatamente después de la administración de estos fármacos se produce una bradicardia significativa que alcanza sus mayores valores a los dos minutos y se continua durante todo el tiempo que dura el estudio.

De esta manera nuestros resultados coinciden con los publicados sobre la utilización de xilacina en el caballo (Wagner, 1991 Muir, 1979, 1985 Hoffman, 1974 Thurmon, 1988) y en el perro (Hsu, 1985 Klide, 1975 Ghasthyus, 1990), detomidina en caballo (Oijala, Short, 1986) y rata (Savola, 1986) y medetomidina en perro (Vainio, 1989 Bergstrom, 1988).

Así, de la misma manera que en nuestros resultados, Sarazan (Sarazan, 1989) encuentra una relación entre la hipertensión transitoria que se produce tras la administración de estos agentes y la bradicardia asociada a su uso. A su vez también es conocido que la utilización de la clonidina (agente agonista de los adrenorreceptores alfa2) produce también bradicardia en el hombre. No esta claro el mecanismo por el que se produce este efecto, se considera posible que estos fármacos tengan efecto directo sobre el corazón, o bien que la bradicardia se produzca por el reflejo vagal producido por los barorreceptores como causa de la hipertensión producida tras la estimulación de los adrenorreceptores postsinápticos periféricos alfa2, situados en el músculo vascular; pero también es probable que este no sea el único mecanismo involucrado en el desencadena-

miento de esta bradicardia, ya que es razonable pensar que la inhibición alfa2 presináptica de las uniones neuroefectoras simpáticas en los tejidos del marcapasos cardíaco, tenga también parte de significado en este mecanismo

Se debe reconocer también que, aunque todos los fármacos estudiados en nuestro trabajo en la especie porcina tienen una marcada selectividad por los receptores adrenérgicos alfa2, pueden tener una importante acción sobre los receptores alfa1 y las respuestas de la estimulación de ambos receptores pueden mezclarse.

Los efectos estimulantes de estos agentes sobre el componente parasimpático del SNA sobre el corazón pueden ser bloqueados por la utilización de atropina (fármaco parasimpaticolítico) (Muir, 1979); pero los efectos centrales no se bloquean con la utilización de este fármaco.

Los efectos bradicardizantes de los fármacos estudiados en nuestro trabajo han sido también atribuidos a la disminución del flujo simpático y al aumento del tono vagal, acción que es también mediada por los adrenorreceptores alfa2, ya que de hecho la disminución del flujo simpático esta originada desde los alfa2 adrenorreceptores pre y postsinápticos de la región pontomedular del SNC. La activación de los receptores alfa2 presinápticos localizados en los terminales adrenérgicos inhibe la neurotransmisión adrenérgica. El aumento del tono vagal producido por los agentes agonistas de los receptores alfa2 también facilita los reflejos que sobre la frecuencia cardíaca tienen los barorreceptores, que a su vez son estimulados por el incremento de la presión arterial que se produce tras la administración de estos fármacos.

Todos los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 tienen capacidad para reducir el *gasto cardíaco* (Maze, 1988 Muir 1977, 1979 Sarazan, 1989) . El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, siendo este último

fácilmente modificable por los cambios que sucedan en la precarga, postcarga y contractibilidad miocárdica (Quinones, 1976 Kass, 1987). La precarga y postcarga pueden ser medidas indirectamente estudiando los cambios en las presiones ventriculares finales diastólicas izquierda y derecha y la presión arterial media. Estas variables pueden ser estudiadas y dependen de los cambios del volumen final diastólico y de la postcarga. Es necesario conocer que la postcarga, la frecuencia cardíaca y el estado inotrópico son los principales determinantes del consumo de oxígeno miocárdico, que a su vez puede ser evaluado indirectamente por el producto de la presión por la frecuencia cardíaca.

Al igual que otros autores, encontramos en nuestro trabajo una disminución importante del gasto cardíaco tras la administración de los tres fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa2 durante treinta minutos, recuperando después paulatinamente sus valores basales. Debemos tener en cuenta que aunque en nuestros resultados (Gráficos GC II 2, 3 y 4) la disminución del gasto cardíaco no es estadísticamente significativa, esto es debido a que no hay uniformidad en el peso de los animales, por lo que se realizó la medición indirecta del índice cardíaco que elimina la variable peso y entonces sí se encontraron variaciones significativas.

Como se ha mencionado anteriormente el gasto cardíaco depende íntimamente de varios factores. La precarga cardíaca que puede ser valorada por la observación de la *resistencia vascular sistémica*, y que en el caso de nuestro estudio se ve significativamente aumentada tras la administración de la xilacina, detomidina y medetomidina. Este hecho se describe en otras experiencias realizadas en otras especies (Wagner, 1991 Aziz, 1978 Klode, 1975 Muir, 1979). La postcarga cardíaca depende directamente de la presión arterial media y como hemos descrito anteriormente se ve también incrementada inicialmente con la utilización de estos fármacos.

Quizá, el factor más importante en el control del gasto cardíaco sea la frecuencia cardíaca (Miller, 1962), y bajo ciertas condiciones puede ser el factor único. La disminución de la frecuencia cardíaca, que también aparece en nuestros resultados, es para Wagner (Wagner, 1991) el factor primario al que se puede atribuir la disminución del gasto cardíaco. Este también está influenciado por la disminución de la precarga cardíaca y la de la contractibilidad miocárdica. En nuestros resultados y por medio del estudio del **volumen sistólico**, no observamos en la contractibilidad miocárdica cambios significativos lo que está de acuerdo con lo descrito por Muir (Muir, 1979) y Klode (Klode, 1975).

La administración de atipamezol como agente único, sin haber administrado previamente un fármaco agonista de los adrenorreceptores alfa2 en el cerdo, no ha sido descrito anteriormente en la literatura. Nuestros resultados no se pueden comparar con autor alguno. Podríamos establecer una comparación con la bibliografía referente a su utilización como fármaco antagonista tras la administración de uno de los fármacos agonistas alfa2, pero este no es el objeto de nuestro estudio, ya que en este se pretende observar las acciones que el atipamezol pueda originar administrado de forma única. Hemos comprobado que la administración de atipamezol en el cerdo produce una elevación en la frecuencia cardíaca, aumenta las presiones arteriales sistémicas en menor medida que la que produce la administración de los agentes agonistas de los receptores alfa2, no altera la resistencia vascular pulmonar y no modifica significativamente el gasto cardíaco.

La **presión venosa central**, en nuestro estudio se ve aumentada durante los primeros quince minutos tras la administración de la xilacina, detomidina y medetomidina, resultados que están de acuerdo con los obtenidos en otras especies (Muir, 1979) (Wagner, 1991). Este aumento de la presión venosa central indica la precarga cardíaca, y su aumento es debido probablemente a la disminución de la frecuencia cardíaca (Muir,

1971) pudiendo ser la centralización del volumen circulante causado por la vasoconstricción venosa periférica.

En cuanto a la regulación de la vasoconstricción venosa por los adrenorreceptores alfa, el vaso utilizado más comunmente para su estudio es la vena safena del perro. De Mey (De Mey,1981) describe la potente actividad vasoconstrictora de la clonidina (agente agonista de los adrenorreceptores alfa2) en este tejido. Estudios adicionales han demostrado la capacidad de los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos alfa-2 como el B-HT 920, B-HT 933 y UK 14304, para producir una respuesta vasoconstrictora que es resistente al antagonismo con prazosin y sensible al bloqueo con rauwolscina (Fowler,1984 Ruffolo, 1985)

La vasoconstricción en la vena safena canina esta regulada por los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa2 vasculares y parece ser que es dependiente de la translocación del calcio extracélular. En la vena safena del perro las respuestas vasoconstrictoras reguladas por el agonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 fenilefrina y el agonista de los adrenorreceptores alfa-2 M-7, son inhibidas por los antagonistas de los canales lentos del calcio, como el verapamilo y el diltiazem (Langer, 1981). A pesar de que esta vasoconstricción mediada por los adrenorreceptores alfa-1 y alfa-2 depende de la traslocación del calcio extracelular, existen evidencias que sugieren que en este tejido los agonistas de los receptores alfa-1 pueden desencadenar, hasta un cierto punto, la liberación de calcio intracelular (Langer,1981)

El aumento de la presión en las cavidades cardiacas derechas, que produce la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa postsinápticos, determina cambios en la presión venosa central (Maze, 1989 Van Meel,1981 Woodman, 1986)

La medición de la presión en la vena cava superior informa acerca del estado de la precarga del ventrículo derecho y, en ausencia de asimetría de función entre ambos ventrículos de la correspondiente al ventrículo izquierdo, se establece una buena correlación entre la PVC y la presión capilar pulmonar (Mangano, 1980).

En nuestro estudio la administración de atipamezol en la especie porcina no produce cambios significativos en la presión venosa central.

Con respecto a la circulación miocárdica, los resultados de nuestro trabajo indican que tras la administración de la xilacina, detomidina y medetomidina aumenta la ***presión de perfusión coronaria***. Lo cual es una medida indirecta del estado de la circulación coronaria y esta de acuerdo con los resultados de Sarazan (Sarazan, 1989), quien mide el flujo coronario en animales sometidos a la administración de xilacina y detomidina, y encuentra que este disminuye inmediatamente tras la administración de estos fármacos.

Otros estudios (Pitt, 1967 Williams 1980) demuestran en cerdo y perro que la estimulación de los receptores alfa produce vasoconstricción coronaria y reducción del flujo sanguíneo miocárdico, lo que está en concordancia con nuestros resultados.

Los receptores alfa-2 están localizados principalmente en los vasos subendocárdicos del lecho vascular coronario con menor resistencia (Kopia 1986). La utilización de antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 podría constituir en el futuro una nueva terapéutica para combatir las enfermedades coronarias .

Los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 coexisten en la circulación coronaria y ambos regulan la vasoconstricción a este nivel. Sin embargo, parece que el papel de los receptores adrenérgicos alfa-2 en esta regulación tiene una trascendencia mayor

que los receptores alfa-1, ya que parecen estar más innervados y pueden ser estimulados selectivamente por la norepinefrina endógena liberada por el sistema simpático tras un estímulo eléctrico. Según un estudio de Holtz (Holtz, 1982) el efecto vasoconstrictor puede ser bloqueado en mayor grado por un antagonista selectivo de los adrenorreceptores alfa-2 (rauwolscina) que por un antagonista selectivo de los receptores alfa-1 (prazosin)

La administración del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa2 atipamezol, al contrario de lo descrito en la bibliografía, produce un aumento, aunque de menor intensidad de la presión de perfusión coronaria que se mantiene hasta el final del estudio. Es necesario tener en cuenta que estos resultados corresponden a la administración única de atipamezol, sin haber administrado antes un fármaco agonista de los receptores adrenérgicos alfa, tal como se ha realizado en los estudios anteriores.

Con respecto a la *presión de la arteria pulmonar*, se ve aumentada en nuestros resultados durante los primeros quince minutos tras la administración de detomidina, xilacina y medetomidina mientras que en otros estudios realizados en caballo con xilacina y detomidina no se ve modificada significativamente (Muir, 1979) (Wagner 1991). La administración de atipamezol, en nuestro trabajo, no varía significativamente la presión de la arteria pulmonar.

En nuestro estudio la *presión capilar pulmonar* se ve también aumentada tras la administración de los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, xilacina, detomidina y medetomidina, y no sufre alteraciones significativas tras la administración del antagonista atipamezol.

Los receptores alfa-1 y alfa-2 regulan la vasoconstricción en la circulación pulmonar en el perro (Shebuski, 1986). Esto se ha estudiado observando el aumento dosis dependiente de la presión de perfusión pulmonar que se produce tras la adminis-

tración del agonista selectivo de los adrenorreceptores alfa-1, metoxamina el cual es altamente sensible al bloqueo con el antagonista de los adrenorreceptores alfa-1 prazosin y resistente al bloqueo con el antagonista de los adrenorreceptores alfa-2 rauwolscina. También en este estudio, se describe el efecto vasoconstrictor sobre la presión de perfusión pulmonar producido tras la administración del agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 B-HT 933 el cual es sensible al bloqueo con rauwolscina y resistente al prazosin. Estos resultados indican que los receptores adrenérgicos postsinápticos vasculares alfa-1 y alfa-2 están presentes en la circulación pulmonar del perro y ambos subtipos regulan la vasoconstricción. Resultados similares han sido descritos en la circulación pulmonar del gato (Hyman, 1985)

La respuesta vasoconstrictora máxima es mayor con la metoxamina que con el B-HT 933, lo que puede indicar que bajo condiciones normales predominan las respuestas reguladas por los receptores alfa-1 sobre las de los alfa-2.

El mayor incremento en la presión de perfusión pulmonar lo consigue el agonista no selectivo de los receptores adrenérgicos norepinefrina. Prazosin y Rauwolscina pueden antagonizar el aumento de la presión de perfusión pulmonar producido por la administración exógena de norepinefrina, indicando que esta tiene capacidad para la estimulación de los receptores postsinápticos alfa-1 y alfa-2 en el lecho vascular pulmonar del perro (Shebuski, 1986)

La capacidad de los agentes agonistas de los adrenorreceptores alfa-2 y de la norepinefrina exógena para aumentar la presión de perfusión pulmonar puede indicar que bajo determinadas circunstancias las catecolaminas circulantes tienen un papel en la elevación o en el mantenimiento del tono vascular pulmonar. En este mecanismo toman parte los receptores vasculares adrenérgicos alfa-2 postsinápticos.

Se ha sugerido que la localización anatómica de los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 en la circulación pulmonar es diferente. Los receptores alfa-1 se encuentran en la unión vascular neuroefectora mientras que los alfa-2 se encuentran fuera de esta unión (Shebuski, 1986). En condiciones normales, es decir cuando existe un tono vascular pulmonar normal, tanto los receptores alfa-1 como los alfa-2 van a regular la vasoconstricción pulmonar en el perro (Shebuski, 1986), y en el gato (Hyman, 1985).

La *resistencia vascular pulmonar*, aumenta en nuestro estudio tras la administración de los agentes agonistas de los adrenorreceptores alfa-2. Este aumento es mayor tras la administración de detomidina y medetomidina que tras la de xilacina. Resultados similares a los que obtiene Wagner (Wagner, 1991) tras la administración de xilacina y detomidina en el caballo. No se modifica significativamente con la administración de atipamezol.

4.3. Sistema respiratorio

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo en la especie porcina indican que la **frecuencia respiratoria** apenas se ve modificada con la administración de xilacina, al contrario de lo que se presenta en otros estudios realizados en perro (Gasthuys, 1990 Lele, 1985*) y caballo (Carter 1990 Wagner, 1991) donde se produce una depresión de la frecuencia respiratoria

En nuestro estudio se observa que, tras la administración de la medetomidina se produce una elevación de la frecuencia respiratoria, resultado que no se da en otras experiencias realizadas en el perro, donde la administración de medetomidina produce una disminución de la frecuencia respiratoria (Vainio, 1989, 1990 Bergstrom, 1988) La administración de detomidina no cambia significativamente la frecuencia respiratoria en nuestros resultados, de la misma forma que esta descrito tras su administración en el caballo (Short, 1986). La administración de atipamezol en el cerdo produce una ligera disminución inicial de la frecuencia respiratoria.

De la misma forma que ocurre con la frecuencia respiratoria el **volumen minuto** se ve aumentado tras la administración de xilacina y medetomidina, no varía con la administración de detomidina, disminuyendo tras la administración de atipamezol.

La **presión parcial de CO₂ en sangre arterial** es quizá el parámetro que mejor indica la funcionalidad del sistema respiratorio, siendo la PaCO₂ el reflejo directo e inmediato de la adecuación de la ventilación alveolar en relación con el índice metabólico.

En nuestro trabajo, la administración en el cerdo de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 no produce cambios significativos en la presión arterial de dióxido de carbono, este hecho se describe también en otras especies

(Hoffman, 1974 Muir,1977 Carter,1990 Short, 1986 Wagner, 1991) y en el propio cerdo (Trim, 1985), lo que parece indicar que la función ventilatoria de los animales permanece en buenas condiciones funcionales.

La administración de atipamezol en nuestro estudio no produce tampoco variaciones en la presión parcial de CO₂ en sangre arterial .

No se incluye en este estudio la presión parcial de O₂ en sangre arterial, ya que los animales ventilan durante todo el tiempo con una mezcla gaseosa con una FiO₂ de 1, lo que produce la obtencion de PaO₂ superior a 400 mm de Hg.

4.4. Analgesia

La administración de xilacina, en nuestro estudio proporciono un *tiempo de analgesia* de 15 minutos, la detomidina no tuvo ninguna acción analgésica y la medetomidina consiguió tiempos de analgesia de 5 minutos.

Las acciones analgésicas de la administración de xilacina en el cerdo han sido estudiadas por otros autores (Thurmon, 1987 Trim, 1985), que utilizando un método similar al nuestro, consistente en el pinzamiento de la cola encontraron tiempos de analgesia que transcurrieron entre 10 y 25 minutos. A los 10 minutos, en un grupo de seis cerdos ninguno presentó reacción; a los 15 minutos uno respondió ligeramente, a los 20' se observaron respuestas en cuatro de los seis cerdos y a los 25 todos respondían, estos resultados son similares a los descritos por nosotros en los resultados.

La administración de 200 $\mu\text{g/kg}$ del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, atipamezol no obtiene tampoco ninguna acción analgésica.

En el hombre, la administración de medetomidina produce un efecto sedante dosis-dependiente, la medetomidina produce una significativa reducción del componente motivacional del dolor isquémico producido por un torniquete, mientras que el componente sensorial discriminativo del dolor isquémico (estimación de la magnitud del dolor) no se ve afectado (Kauppila, 1991).

En un estudio realizado por Vainio (Vainio, 1985) en rata, équidos y vacuno, describió que la detomidina consigue mejores resultados analgésicos que la xilacina en todas las especies excepto en el gato, lo cual está en desacuerdo con el resultado de nuestro trabajo, donde se observa que la detomidina no tiene acción analgésica en el cerdo, mientras que la xilacina si la presenta.

En otro estudio realizado por Short (Short, 1986) también describe un buen efecto analgésico de la detomidina en el caballo. En esta especie se describe igualmente que la administración de xilacina produce 90 minutos de analgesia visceral (Muir, 1985) y que esta es más potente y de más larga duración que la inducida por fármacos de acción exclusivamente analgésica, como el butorfanol, la meperidina y la pentazocina, lo que sugiere que la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa2 puede tener en esta especie mayor potencia analgésica que la estimulación de los receptores opiáceos.

Vaha-Vahe (Vaha-Vahe 1989) asegura que en un estudio clínico multicéntrico realizado en 1736 perros y 678 gatos, que la medetomidina a dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ proporciona un nivel de analgesia efectivo para su uso clínico en el perro. Clasifico su actuación como muy satisfactoria o satisfactoria en un 95% de los casos y produciendo un tiempo de analgesia de 20-40 minutos. También describe en este artículo que la duración del efecto analgésico de la xilacina se prolonga alrededor de quince minutos. Este hallazgo esta en consonancia con nuestros resultados, sin embargo la duración de los efectos analgésicos de la medetomidina no esta en concordancia con los tiempos analgésicos obtenidos por nosotros en la especie porcina donde solo produce analgesia durante cinco minutos.

Hamm (Hamm, 1984) en una experiencia en la que administra varias dosis de detomidina en el caballo, observa un alto nivel de analgesia que es dosis dependiente y más potente que la de la xilacina.

Oijala (Oijala, 1988), realiza un estudio valorando la acción analgésica de la detomidina en potros, Evaluó la analgesia, pinchando con una aguja hipodérmica, tres veces en el cuello, en la espalda, y en la grupa y dos en la zona de la corona y carpo de las extremidades anteriores y otros dos en la corona y tarso de las extremidades posteriores. La respuesta al estímulo fue evaluada con los terminos normal, ligera o sin res-

puesta. En este estudio con dosis similares a las estudiadas por nosotros se consiguió un buen nivel de analgesia durante 5-7 minutos tras la administración del fármaco, sin embargo, en nuestro estudio no observamos ningún tipo de acción analgésica.

Vainio (Vainio 1989) compara los efectos analgésicos de la medetomidina y xilacina en dosis similares a las utilizadas por nosotros, describiendo que a los 20 minutos la acción analgésica de la xilacina es significativamente más potente que la medetomidina, lo que coincide en cierta manera con nuestros resultados, donde hemos visto que cuando la medetomidina ha perdido su efecto analgésico, todavía permanece la acción analgésica de la xilacina. Todo ello se contradice con los resultados obtenidos en rata y ratón (Virtanen, 1985), donde la potencia analgésica de la medetomidina supera a la de la detomidina y esta a la de la xilacina

4.5. Equilibrio acido-básico

En el estudio realizado por nosotros en la especie porcina la administración de xilacina, detomidina y medetomidina no modificó significativamente el ***pH sanguíneo arterial***, resultados semejantes a los obtenidos en experiencias realizadas en potro (Carter, 1990), en perro (Klide, 1975) y en caballo (Short, 1986). La administración de atipamezol en el cerdo no modificó tampoco significativamente el pH arterial

5.Conclusiones

De los resultados obtenidos y en las condiciones de nuestra experiencia se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1.- La xilacina, detomidina y medetomidina, en relación con los efectos cardiovasculares que producen, se comportan en la especie porcina de la misma manera que en las especies antes estudiadas.

2.- La xilacina y la medetomidina poseen efectos analgésicos en el cerdo, pero estos son de mucha menor duración que en otras especies animales.

3.- La detomidina carece de efectos analgésicos en el cerdo.

4.- El atipamezol, administrado como medicación única de la forma realizada en nuestra experiencia, no posee efectos analgésicos.

5.- La utilización de fármacos agonistas de los receptores adrenergicos alfa2 no esta indicada en los cerdos utilizados para modelos experimentales que pretendan valorar la función hemodinámica, ya que producen importantes alteraciones sobre el sistema cardiovascular y no proporcionan los efectos analgésicos que producen en otras especies animales.

6.Resumen

En este trabajo se describe la administración de los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos alfa2, xilacina, detomidina y medetomidina y su antagonista el atipamezol en el cerdo.

Para este estudio se utilizaron 30 cerdos de 15 a 35 Kg de peso, que fueron divididos en cinco grupos de seis animales cada uno, a los que se les administró suero salino, xilacina 2 mg/kg, detomidina 40 μ g/kg, medetomidina 20 μ g/kg y atipamezol 200 μ g/kg respectivamente.

Se midieron los efectos de estos fármacos :

Sobre el sistema cardiovascular: gasto cardiaco, índice cardiaco, presión arterial sistólica, diastólica y media, volumen sistólico, presión de perfusión coronaria, presión venosa central, resistencia vascular sistémica y resistencia vascular pulmonar.

Sobre la mecánica ventilatoria: frecuencia respiratoria, volumen minuto y presión parcial de CO₂ en sangre arterial.

Sobre el equilibrio acido-basico.

Analgésicos, como respuesta al pinzamiento interdigital.

Los resultados indican que la administración de los agentes agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 en el cerdo, producen cambios importantes en el sistema cardiovascular, no inciden de una manera importante sobre el sistema respiratorio ni sobre el equilibrio acido-basico y sus acciones analgésicas son inferiores a las que logran estos fármacos en otras especies.

7.Summary

In this work, the administration in the pig of the alpha-2 adrenergic receptor agonists, xylazine, detomidine and medetomidine, and their antagonist, atipamezole, is described.

For this study, 30 pigs weighing between 15 and 35 kg were divided into five groups of six animals each, to which saline solution, 2 mg/kg xylazine, 40 µg/kg detomidine, 20 µg/kg medetomidine, and 200 µg/kg atipamezole were administered, respectively.

Determination was made of the effects of these drugs:

- on the cardiovascular system: cardiac output, cardiac index, systolic, diastolic and mean arterial pressure, systolic volume, coronary perfusion pressure, central venous pressure, systemic vascular resistance, and pulmonary vascular resistance

- on the ventilatory mechanics: respiratory rate, minute volume and partial CO₂ pressure in arterial blood

- on the acid-base balance

- analgesics, in response to the interdigital clamping.

The results indicate that the administration of alpha 2 adrenergic receptor agonists in the pig produces significant changes in the cardiovascular system, do not significantly affect the respiratory system or the acid-base balance, and their analgesic actions are lesser than those achieved by these drugs in other species.

8.Bibliografía

- 1.- Aanta R., Kaillio A., Kanko J.: Dexmedetomidine reduces thiopental anesthetic requirements in man *Anesthesiology*. 1989 suppl. 71, A253-A258

- 2.- Adams S.B., Lamer C.H., Mast J.: Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies. Effects of six drugs. *Am. J. Vet. Res.* 1984, 45, 795-799

- 3.- Aghajanian G.K., Cedarbaum J.M., Wang R.Y. Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res.* 1977, 136, 570-577

- 4.- Aghajanian G.K., VanderMaelen C.P.: Alfa-2 Adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science*, 1982, 215, 1394-1396

- 5.- Ahlquist R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 1948, 153, 586-600

- 6.- Anden N.E., Grabowska M., Strömbom U.: Different alpha-adrenoceptors in the central nervous system mediating biochemical and functional effects of clonidine and receptor blocking agents. *Arch. Pharmac.* 1976, 292, 43-52

- 7.- Angel I., Bidet S., Langer S.Z.: Pharmacological characterization of the hyperglycemia induced by alpha-2 adrenoceptor agonists *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 246: 1098-1103

- 8.- Arnsten A.F.T. and Goldman-Rakic, P.S.: Alfa-2 -Adrenérgic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged non-human primates. *Science* 1985, 230, 1273-1276

- 9.- Aston Jones G., Ennis M., Pierbone V.A., Thompson Nickell W. and Shipley M.T. The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control o a broad efferent network. *Science* 1986, 234, 734-737

- 10.-Aziz M.A., Carlyle S.S.; Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin*. 1978, 25A, 3, 173-180

- 11.- Aziz M.A., Martin R.J.: Agonist and local anaesthetic properties of xylazine. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin*. 1978, 25A, 3, 181-188

- 12.- Behbehani M.M., Pomeroy S.L., Mack C.E.: Interaction between central gray and nucleus raphe magnus: role of norepinephrine. *Brain Res.* 1981, 6, 361-364
- 13.- Belcher G., Ryall R.W., Schraffner R.: The differential effects of 5-HT, noradrenaline, and raphe stimulation nociceptive and non-nociceptive dorsal horn interneurons in the cat *Brain Res* 1978, 151, 307-321
- 14.- Bentley S.M., Drew G.M., Whiting S.B.: Evidence for two distinct types of postsynaptic alfa-adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.* 1977, 61, 116-117.
- 15.- Bergstrom K.: Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog. *Acta Vet. Scand.* 1988, 29:1, 109-116.
- 16.- Bloor B.C. and Flacke W.E.: Reduction in halotane anesthetic requirement by clonidine, an alfa-adrenérgic agonist *Anesth. Analg.* 1982, 61, 741-745.
- 17.-Blum J.R., Daunt D.A., Hamm T.E., Faroghi A., Birusingh K.: Cardiorespiratory effects of medetomidine in rabbits. *Proc. Am. Coll. Vet. Anesth.*, 1991, 17
- 18.- Breggi G., Soldani G., Carlucci F., Modenato M., Puntoni P.: Sedative and cardiovascular effects of medetomidine in dogs. *Ann. Fac. Med. Vet. Pisa* 1987, 60, 243-251.
- 19.- Calvillo O. and Ghignone M.: Presynaptic effect of clonidine on unmyelinated afferent fibers in the spinal cord of the cat. *Neurosci. Lett.* 1986, 64, 335-339.
- 20.- Campbell K.B., Klavano P.A., Richardson P., Alexander J.E.: Hemodynamic effects of xylazine in the calf *Journal of Veterinary Research* 1979, 40 (12), 1777-1780
- 21.- Carter S.W., Robertson S.A., Steel J., Jourdenais D.A.:Cardiopulmonary effects of xylazine sedation in the foal. *Equine vet. J.* 1990, 22(6), 384-388
- 22.-Cedarbaum J.M., Aghajanian G.K.: Noradrenérgic neurons of the locus coeruleus: inhibition by epinephrine and activation by the alfa-antagonist piperoxane. *Brain Res*, 1976, 112, 413-419

- 23.-Cedarbaum J.M. and Aghajanian G.K.: Catecholamine receptors on locus coeruleus neurons: pharmacological characterization. *Eur. J. Pharmacol.* 1977, 44, 375-385
- 24.- Clarke K.W., Taylor P.M.: Detomidine: A new sedative for horses. *Eq. Vet. J.* 1986, 18, 366-372.
- 25.- Clarke K.W., England G.C.W.: Medetomidine a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice.* 1989, 30, 343-348.
- 26.- Clough D.P. and Hatton R.: Hypotensive and sedative effects of alfa-adrenoceptor agonists: relationship to alfa-1 and alfa-2 adrenoceptor potency. *Brit.J. Pharmacol.*, 1981, 73, 595-604.
- 27.- Connor H.E. , Drew G.M. Finch L.: Clonidine-induced potentiation of reflex vagal bradycardia in anesthetized cats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1982, 34, 22-26.
- 28.- De Langen C.D.J., McNeal, Partington C., Neuwirth M., Creveling C.R.: Accumulations of cyclic AMP in Adenine-Labeled Cell-free preparations from guinea pig cerebral cortex: Role of alfa-adrenérgic and H1 -histaminergic receptors. *J. Neurochem.* 1980, 35, 326-337.
- 29.- De Mey J., Vanhoutte P.M.: Uneven distribution of postjunctional alfa-1 and alfa-2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Cir. Res.* 1981, 48, 875-884
- 30.-De Sarro G.B., Ascioti C., Froio F., Libri V. and Nistico G.: Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alfa-1 and alfa-2 adrenoceptors effect sleep and arousal mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* 1987: 90, 675-685
- 31.-Di Joseph J.F., Taylor J.A, Mir G.N.: Alfa-2 adrenoceptors in the gastrointestinal system *Life Sci.* 1984, 35, 1031-1042
- 32.-Docherty J.R., Hyland L.: Neuro-effector transmission through postsynaptic alfa2-adrenoceptors in human saphenous vein. *Br. J. Pharmacol.* 1984, 83, 362

- 33.- Doxey J.C., Lane A.C., Roach A.G., Virdee N.K.: Comparison of the alfa-adrenoceptor antagonist profiles of idazoxan, yohimbine, rauwolscine and corynanthine. *Arch. Pharmacol.* 1984, 325, 136-144
- 33.- Drew, G.M.: Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located alpha-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1976, 36, 313-320
- 34.- Drew G.M., Whiting S.B.: Evidence for two distinct types of postsynaptic alfa-adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br.J.Pharmacol.* 1979, 67, 205-215
- 35.- Eisenach J.C., Dewan D.M., Rose J.C., Angelo J.M.: Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology*, 1987, 66, 496-501
- 36.-Exton J.H.: Mechanisms involved in alfa-adrenérgic phenomena. *Am. J. Physiol.* 1985, 248, 633-647
- 37.- Farnebo L.O., Hamberger B.: Drug-induced changes in the release of 3H-monoamines from field stimulated rat brain slices. *Acta physiol. scand.* 1971, suppl. 371, 35-44
- 38.- Flacke J.W., Bloor B.C., Flacke W.E., Wong D., Dazza S., Stead S. and Laks H.: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenérgic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1987, 67, 11-19.
- 39.- Flacke J.W., Flacke W.E., Bloor B.C., McIntee D.F.: Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2 -adrenérgic agonist, in autonomically denervated dogs. *J.Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16(4): 616-623.
- 40.- Fleetwood-Walker S.M., Mitchell R., Hope P.J., Molony V. and Iggo A.: An alfa-2 receptor mediates the selective inhibition of nociceptive responses of identified dorsal horn neurons. *Brain Res*, 1985, 334, 243-254
- 41.- Fowler P.J., Grous M., Price W., Matthews W.D.: Pharmacological differentiation of postsynaptic alpha-adrenoceptors in the dog saphenous vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1984, 229, 712-718

- 42.- Garcia Villar R.: The pharmacokinetics of xylazine hidrocloridre: an interspecific study. *J. Vet . Pharmacol. Ther* 1981, 4, 87-92
- 43.- Gasthuys F., Parmentier K, van Ommeslaeghe, Moor A.: Comparative trial of xylazine and medetomidine as Preanaesthetics prior to Na pentobarbital anaesthesia in dogs. *J. Med. Vet.:* 1990, 37, 737-746
- 44.- Ghignone M., Quintin L., Duke P.C., Kehler C.H. and Calvillo O: Effects of clonidine on narcotic requeriments and hemodynamic response during induction of fentanyl anaesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1987, 67, 3-10
- 45.- Gillis R.A., Gatti, P.J., Quest J.A.: Mechanism of the antihypertensive effect of alfa-2 agonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985, 7 Suppl. 8: S38-S44
- 46.-Hall L.W., Clarke K.W: In *veterinary Anaesthesia* ed 8 London Balliere Tindall, 1983, 203
- 47.- Hamm D., Jochle W.: Sedation and analgesia in horses treated with various doses of domosedan: blind studies on efficacy and the duration of effects. *Proc. Am. Ass. Equine Pract.* 1984, 30, 235-242.
- 48.- Hayes A.G., Skingle M., Tyers M.B.: Alfa-adrenoceptor mediated antinociception and sedation in the rat and dog. *Neuropharmacology*, 1986, 25, 391-396
- 49.- Hoehn-Saric R., Merchant A.F., Keyser M.L. and Smith V.K.: Effects of clonidine on anxiety disordes. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1981, 38, 1278-1282.
- 50.- Hoffman P.E.: Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *J.A.V.M.A.:* 1974, 164, 42-45.
- 51.- Holtz J., Saeed M., Sommer O., Bassenge E.: Norepinephrine constricts the canine coronary bed via postsynaptic alfa-2 adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1982, 82, 199-202.
- 52.- Hsu W.H.: Xylazine-induced depression and its antagonism by alfa-adrenérgic blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981,218, 188-192

- 53.- Hsu W.H., Lu Z.X., Hembrough F.B.: Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dog. J.A.V.M.A. 1985, 186, 2-8
- 54.- Hsu W.H., Schaffer D.D., Hanson C.E.: Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression bradycardia and tachypnea in sheep. J. Am. Med. Assoc. 1987, 190, 243-250
- 55.- Hyman A.L., Kadowitz P.J.: Evidence for existence of postjunctional α -1 and α -2 adrenoreceptors in cat pulmonary vascular bed. Am. J. Physiol, 1985, 249, 891-898.
- 56.- Jarvis N., England G.C.: Reversal of xylazine sedation in dogs. Vet. Rec., 1991, 6:128 (14), 323-325.
- 57.- Jochle W. : Dose selection for detomidine as a sedative and analgesic in horses with colic from controlled and open clinical studies. Journal of Equine Veterinary Science 1990, 10:1 6-11.
- 58.- Johnston R.R., White P.F., Eger E.I.: Comparative effects of dextroamphetamine and reserpine on halotane and cyclopropane anesthetic requirements. Anesth. Analg. 1975, 54, 655-660.
- 59.- Kass D.A., Maughan W.L., Guo Z.M.: Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. Circulation 1987, 76, 1422-1426.
- 60.- Katila T., Oijala M.: The effect of detomidine on the maintenance of equine pregnancy and foetal development: ten cases. Equine Vet. J. 1988, 20, 323-326
- 61.- Kaukinen S. and Pyykko K.: The potentiation of halotane anaesthesia by clonidine. Acta Anaesth. Scand., 1979, 23, 107-111.
- 62.- Kaupila T., Kemppainen P., Tanila H., Pertovaara A.: Effect of systemically administered medetomidine, an α 2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. Anesthesiology 1991, 74(1): 3-8.

- 63.- Kleinlogel H., Scholtysik G and Sayers A.C.: Effects of clonidine and BS 100-141 on the EEG sleep patterns in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1975, 33, 159-163.
- 64.- Klide A.M., Calderwood H.W., Soma L.R.: Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1975, 36: 7, 931-935.
- 65.- Kobinger W.: Central alfa-adrenérgic systems as targets for antihypertensive drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1978, 81, 39-100.
- 66.- Kopia G.A., Kopaciewicz L.J., Ruffolo R.R.: Alpha-adrenoceptor regulation of coronary artery blood flow in normal and stenotic canine coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986, 239, 641-647.
- 67.- Korf J., Bunney B., Aghajanian G.: Noradrenérgic neurons: Morphine inhibition of spontaneous activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1974, 25, 165-169.
- 68.- Korf J., Sebens J.B. and Postemo F: Cyclic AMP in the rat cerebral cortex after stimulation of the locus coeruleus: decrease by antidepressant drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 1979, 59, 23-30.
- 69.- Langer S.Z.: Presynaptic regulation of catecholamines release. *Biochem. Pharmacol.*, 1974, 23 , 1793-1800.
- 70.- Langer S.Z.: Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 1981, 32, 337-362.
- 71.- Langer S.Z., Hicks P.E.: Alpha adrenoceptor subtypes in blood vessels: physiology and pharmacology. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984, suppl 4, 6, 547-552
- 72.- Lele C.M., Bhorkre A.P.: Evaluation of xylazine as an anaesthetic agent in combination with certain preanesthetic drugs in dogs- Respiratory rate, blood pressure, heart rate and temperature. *Indian vet. J.* 1985, 62, 675-682.
- 73.- Leppavuori A., Putkonen P.T.S.: Alpha-adrenoceptive influences on the control of the sleep-waking cycle in the cat. *Brain Res.* 1980, 193, 95-115.

- 74.- Lin J.S., Sakai K. and Jouvét M.: Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology* 1988, 27, 111-122.
- 75.- Livingston A., Low J., Morris B.: Effects of clonidine and xylazine on body temperature in the rat *Br. J. Pharmacol.* 1984, 81, 189-195.
- 76.- Longnecker D.E.: Alpine anesthesia; Can pretreatment with clonidine decrease the peaks and valleys?. *Anesthesiology*, 1987, 67, 1-2.
- 77.- Mac Donald E., Scheinin H., Scheinin M.: Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative with potent α_2 -adrenoceptor agonistic actions. *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 158, 119.
- 78.- Mac Donald E., Haapalinna A., Virtanen R., Lammintausta R.: Effects of acute administration of detomidine on the behaviour, temperature and turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole. *Acta Vet. Scand.* 1989, 85, 77-82.
- 79.- Mangano D.T.: Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary artery disease. *Anesthesiology* 1980, 53, 364-370.
- 80.- Margalit D., Segal M.: A pharmacologic study of analgesia produced by stimulation of the nucleus locus coeruleus. *Psychopharmacology* 1979, 11, 169-173.
- 81.- Mason S.T.: Noradrenaline and selective attention: a review of the model and the evidence. *Life Sci.* 1980, 27, 617-631.
- 82.- McCashin F.B., Gabel A.A.: Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 1975, 36, 10, 1421-1429.
- 83.- Maze M., Birch B. and Vickery R.G.: Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology*, 1987, 67, 868-869.
- 84.- Maze M., Vickery R.G., Merione S.C. Gaba D.M.: Anesthetic and hemodynamic effects of the α_2 -adrenergic agonist, azepexole, in isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1988, 68, 689-675.

- 85.- Miller, D.E.: Effect of ventricular rate on the cardiac output in the dog with chronic heart block. *Circ. Res.* 1962 10: 658-663
- 86.- Misu Y., Kubo T.: Central and peripheral cardiovascular responses of rats to guanabenz and clonidine. *Jpn. J. Pharmacol.* 1982, 32, 925-928
- 87.- Mobley P.L. and Sulser F.: Norepinephrine stimulated cyclic AMP accumulation in rat limbic forebrain slices: partial mediation by a subpopulation of receptors with neither alpha nor beta characteristics. *Eur. J. Pharmacol* 1979, 7, 221-227.
- 88.- Monti J.M.: Catecholamines and the sleep-wake cycle. I. EEG and behavioral arousal introduction. *Life Sci* 1982, 30, 1145-1157.
- 89.- Moore R Y., Bloom F.E.: Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. Neurosci.* 1979, 2, 113-168.
- 90.- Moruzzi G., Magoun H.W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin Neurophysiol*, 1949, 1, 455-473.
- 91.- Mueller R.A., Smith R.D., Spruiell W.A.: Central monoaminergic neuronal effects on minimal alveolar concentrations (MAC) of halothane and cyclopropane in rats. *Anesthesiology* 1987, 42, 142.
- 92.- Muir W.W., Pipers F.S.: Effect of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 1977, 38, 931.
- 93.- Muir W.W., Skarda R.T., Milne D.W.: Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anaesthesia in horses. *Am. J. vet. Res.* 1977, 38, 195-201
- 94.- Muir WW, Skarda R.T., Sheehan W.: Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acepromazine drug combination in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1979, 40, 1518
- 95.- Muir W.W.: Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. *Vet. Clin. North. Am. (Large Anim. Pract.)*. 1981, 3: 17-21.

- 96.- Muir W.W., Robertson J.T.: Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine and pentazocine in horses. *Am.J.Vet.Res.* 1985, 46 (10): 2081-4.
- 97.- Nicoll R.A. and Madison D.V.: General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. *Science*, 1982, 217, 1055-1057.
- 98.- Nolan A., Livingstone A., Wateman A.: Antinociceptive actions of intravenous alpha-2-adrenoceptor agonists in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1987, 10, 202-209
- 99.- North R.A. and Williams J.T.: On the potassium conductance increased by opioids in rats locus coeruleus neurones. *J. Physiol.* 1985, 364, 265-280.
- 100.- Oijala M., Katila T.: Detomidine in foals: sedative and analgesic effects. *Equine Vet. J.* 1988, 20 (5), 327-330.
- 101.- Onesti G., Schwartz A.B., Kim K.E.: Antihypertensive effect of clonidine. *Circ. Res.* 1971, 28, 53-69.
- 102.- Orko R., Pouttu J., Ghignone M. and Rosenberg P.H.: Effect of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and on gastric acidity. *Acta Anaesth. Scand.*, 1987, 31, 325-329.
- 103.- Paalzow G., Paalzow L.: Separate noradrenergic receptors could mediate clonidine induced antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*: 1982, 233, 795-800.
- 104.- Phillis J.W., Wu P.H.: The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. *Neurobiol.* 1981, 16, 187-239.
- 105.- Pitt B., Elliot E.C., Gregg D.E.: Adrenergic receptor activity in the coronary arteries of the unanesthetized dogs. *Circ. Res.* 1967, 21, 75-84.
- 106.- Putkonen P.T.S. and Leppavuori A.: Increase in paradoxical sleep in the cat after phentolamine, an alpha-adrenoreceptor antagonist. *Acta physiol Scand* 1977, 100, 488-490.

- 107.- Quach T.T. , Rose C., Schwartz J.C.: 3H-glycogen hydrolisys in brain slices: responses to neurotransmitters and modulation of noradrenaline receptors. J. Neurochem. 1978, 30, 1335-1341.
- 108.- Quinones M.A., Gaasch WH., Alexander J.K.: Influence of acute changes in preload, afterload, contractile, state and isovolumic indices of myocardial contractility. Circulation 1976, 53, 293-297.
- 109.- Reddy S.V., Yaskh T.L.: Spinal noradrenérgic terminal system mediates antinoci-ception. Brain Res 1980, 189, 391-402.
- 110.- Redmond D.E.: Does clonidine alter anxiety in humans?. Trends. Pharmacol. Sci., 1982, 3, 477-488.
- 111.- Regan J.W. , Doze V.A., Daniel K.: Is medetomidine's anesthetic action depen- dent on isorreceptor selectivity. Anesthesiology 1989 Suppl 71, A579-582.
- 112.- Robert L.H., Bednarski L.S.: Studies to determine the optimal dose of medetomi- dine for the dog. Acta Vet. Sacnd. 1989, 85, 89-95.
- 113.- Roger T., Ruckebusch Y.: Colonic alpha-2-adrenoceptor-mediated responses in the pony. J.Vet. Pharmacol. Ther. 1987, 10: 310-318.
- 114.- Roizen M.F., White P.F., Eger E.I.: Effects of ablation of serotonin or norepi- nephrine brain stem areas on halotane and cyclopropane MAC's in rats. Anesthesiology 1978, 49, 252-257.
- 115.- Rudd P. and Blaschke T.F.: Antihypertensive agents and the drug teraphy of hy- pertension. In: The pharmacological basis of therapeutics, eds. Gilman A. G., Goodman L.S., Rall T.W. and Murad F. Macmillan Publishing Company, New York, 1985, 784- 805.
- 116.-Ruffolo R.R.: Important concepts of receptor theory. J. Auton. Pharmacol. 1982, 2, 277-295.

- 117.- Ruffolo R.R., Yaden E.L., Waddell J.E., Ward J.S.: Receptors interactions of imidazolines. XI. alfa-adrenérgic and antihypertensive effects of clonidine and its methylene-bridged analog , *St 1913. Pharmacology* 1982, 25, 187-201.
- 118.- Ruffolo R.R., Yaden E.L., Ward J.S.: Receptor interactions of imidazolines. Influence of ionization constant on the diffusion of clonidine and a series of structurally relates imidazolines into and out of the central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 1982, 81, 367-37.
- 119.- Ruffolo R.R., Zeid R.L.: Relationship between alfa-adrenoceptor occupancy and response for the alfa-1 adrenoceptor agonist, cirazoline, and the alfa-2 adrenoceptor agonist, B-HT 933, in canine saphenous vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.:* 1985, 235, 636-643.
- 120.-Ruffolo R.R., Nichols A.J.: alfa-adrenorreceptor coupling to vasoconstriction in the peripheral circulation . In: *Epinephrine in the central nervous system* eds. Stolk J.M., U. Prichard, D.C. and Fluxe, K. Oxford University press, New York, 1988, 339-346.
- 121.- Rutkowski J.A., Ross M.W., Cullen K.: Effects of xylazine and/or buthorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies. *Am. J. Vet. Res.* 1989, 50: 1096-1101.
- 122.- Sarazan R.D., Starke W.A., Krause G.F., Garner H.E.: Cardiovascular effects of detomidine, a new alfa-2 adrenoceptor agonist in the concious pony. *J.Vet. Pharmacol. Ther.* 1989, 12, 378-342.
- 123.- Sarkiala E.: Suturation of wounds of extremities in dogs using medetomidine as sedative and analgesic drug. *Acta Vet. Scand:* 1989, 85 175-177.
- 124.- Savola J.M., Ruskoaho H., Puurunen J., Kärki N.T.: Cardiovascular actions of detomidine, a sedative and imidazole derivate with alfa-agonistic properties. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 118, 69.
- 125.- Savola J.M., Ruskoatho H., Puurunen J. , Salonen J.S., Karki N.T.: Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alfa-2 adrenoceptors. *J. Auton. Pharmacol.* 1986, 5, 275-284.

- 126.- Savola J.M.: Cardiovascular actions of medetomidine and the reversal by atipamezole. *Acta Vet. Scand.* 1989, 85, 39-47.
- 127.- Schmitt J.M.: Action des alfa-sympatathomimetiques sur les structures nerveuses. *Actual. Pharmacol.* 1971, 24, 93-131.
- 128.- Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K.: Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alfa-2 adrenergic receptor. *Anesthesiology*, 1988, 67, 611-618.
- 129.- Shebuski R.J., Fujita T., Ruffolo R.R.: Evaluation of alfa-1-and-alfa-2-mediated vasoconstriction in the in situ autoperfused, pulmonary circulation of the anesthetized dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986, 238, 217-223.
- 130.- Short C.E.: Preanesthetic Medications in Ruminants and Swine. *Vet. Clin. North Amer.: Food Animal Practice*: 1986, 553-556.
- 131.- Short, C.E., Matthews N., Harvey R., Tynner C. L.: Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (Detomidine/Domosedan®) for use alone in horses or as a preanesthetic. *Acta vet. scand.* 1986, 82: 139-155.
- 132.- Short C.E., Stauffer J.L., Goldberg G., Vainio O.: The use of atropine to control heart rate responses during detomidine sedation in horses. *Acta Vet. Scand.* 1986, 27:4, 548-559.
- 133.- Starke K., Altman K.P.: Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine: an action on presynaptic alfa-receptors. *Neuropharmacology* 1973, 12, 339-347
- 134.- Starke K: Alfa-adrenoceptor subclassification. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1981, 88, 199-236.
- 135.- Steffey E.P., Kelly A.B., Farver T.B., Woliner M.J.: Cardiovascular and respiratory effects of acetylpromazine and xylazine on halothane-anesthetized horses. *J. Vet. Pharmacol Ther.* 1985, 8, 3, 290-302.
- 136.- Stemberg D.: The role of alfa-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain. *Acta Vet. Scand.* 1986, Suppl 82, 29-34.

- 137.- Tendillo F.J., Gomez de Segura I.A., De Miguel E., Castillo-Olivares J.L.: Consideraciones especiales de la anestesia del cerdo. *Research in Surgery*, 1991, Sup 7, 3(1), 17-24.
- 138.- Thurmon J., Benson G.J. Special Anesthesia Considerations of Swine: In *Principles & Practice of Veterinary Anesthesia*. Ed. C. Short. Williams &Wilkins. New York. 1987.
- 139.- Thurmon JC., Benson GJ., Tranquilli WJ., Olson WA., Tracy CH: The anesthetic and analgesic effects of Telazol and xylazine in pigs: evaluating clinical trials. *Vet. Med.* 1988, 83:8, 841-845.
- 140.- Timmermans P.B, Van zwieten P.A.: Postsynaptic alfa-1 and alfa-2 adrenoceptor in the circulatory system of the pithed rats: selective stimulation of the alfa-2 type by B-HT 933. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, 63, 199-202.
- 141.- Timmermans P.B.: Intra- and extraneural vascular alfa-adrenoreceptors. In: *Epinephrine in the central nervous system* eds. Stolk J.M., U. Prichard, D.C. and Fluxe, K. Oxford University press, New York, 1988, 329-339.
- 142.- Trim C.M.; Gilroy B.A.: Cardiopulmonary effects of a xylazine and ketamine combination in pigs. *Res.Vet. Sci.*, 1985, 38(1): 30-34.
- 143.-Vaha-Vahe, A.T.: The Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *J. Vet. Pharm. Ther.* 1990,13 (2), 198-205.
- 144.-Vaha-Vahe A.T.:Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet. Scand.* 1989., 30 (3): 267-273
- 145.- Vainio O.: Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use. Thesis, College of veterinary medicine. Helsinki, Finland. 1985.
- 146.- Vainio, O., Palmu L.: Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet. Scand.* 1989, 30:4, 401-405.

- 147.- Vainio O.: Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet. Rec* 1990, 127, 447-450.
- 148.- Vainio O., Vaha-Vahe T., Palmu L.: Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *J. Vet. Pharm. Ther.* 1989, 12: 2, 225-231.
- 149.- Van Meel J.C., De Jonge A., Kalkman H.O.: Vascular smooth muscle contraction initiated by postsynaptic α_2 -adrenoceptor activation is induced by an influx of extracellular calcium. *Eur. J. Pharmacol.* 1981, 69, 205-211
- 150.- van Zwieten P.A., Thoolen M.J., Timmermans P.B.: The pharmacology of centrally acting antihypertensive drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1983, 15, 455-462.
- 151.- Verstegen J., Fargetton X., Zanger S., Donnay I., Ectors F.: Antagonistic activities of atipamezole, 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine/ketamine-induced anaesthesia in cats. *Vet. Rec.* 1991, 19, 128 (3), 57-60.
- 152.- Vickery R.G., Sheridan B.C., Segal I.S.: Anesthetic and hemodynamic effects of the isomers of medetomidine and α_2 adrenérgic agonist, in halotane anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 1988, 67, 611-615.
- 153.- Virtanen R., Ruskoaho H., and Nyman L.: Pharmacological evidence for the involvement of α_2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgesic. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1985, 8, 30-37.
- 154.- Virtanen R., Savola J.M., Saano V., Nyman L.: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol* 1988, 150, 9-14.
- 155.- Wagner A.E., Muir W.W., Hinchcliff K.W.: Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1991, 52 (5): 651-657.
- 156.- Weitz J.D., Foster S.D., Waugaman W.R., Katz R.L.: Anesthetic and hemodynamic effects of dexmedetomidine during isoflurane aesthesia in a canine model. *Nurse-Anesth* 1991, 2 (1): 19-27.
- 157.- Williams D.O., Most A.S.: Responsiveness of the coronary circulation to brief vs. sustained α -adrenérgic stimulation. *Circulation* 1981, 63, 11-16.

158.- Woodman O.W., Vatner S.F.: Cardiovascular responses to the stimulation of alpha1 and alpha 2 adrenoceptors in the conscious dog. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986, 237, 86-89

10.Indice

AGRADECIMIENTOS	4
1.INTRODUCCIÓN	6
1.1 Justificación	7
1.2. Antecedentes	11
Aspectos farmacológicos	12
Consideraciones generales	12
Perfiles farmacológicos de la xilacina.....	38
Perfiles farmacológicos de la detomidina.....	41
Perfiles farmacológicos de la medetomidina	45
Perfiles farmacológicos del atipamezol	47
1.3 Objetivos	50
2. MATERIAL Y METODOS	52
2.1 Material	53
2.1.1. Animales	54
2.1.2. Instrumental	54
2.1.2.1. Anestesico.....	54
2.1.2.2. Quirurgico	55
2.1.2.3. Obtención de valores.....	56
2.1.3. Farmacos.....	59
2.2. Metodos	60
2.2.1 Protocolo experimental	61
2.2.2 Inducción anestésica.....	62
2.2.3 Mantenimiento anestésico.....	64
2.2.4. Procesado de valores de presión parcial de gases en sangre y equilibrio acido-base	67
2.3. Metodo estadístico.....	68
3.- RESULTADOS	69
3.1 Parametros cardiovasculares	71
Gasto cardíaco.....	71
Indice cardíaco.....	75
Frecuencia cardiaca	79
Volumen sistólico	83
Presión arterial sistolica	87
Presión arterial media.....	91
Presión arterial diastolica.....	95
Presión venosa central.....	99
Presión de perfusión coronaria	103
Consumo de oxigeno miocardico	107
Presión media de la arteria pulmonar	111
Presión media capilar pulmonar	115
Resistencia vascular sistémica	119
Resistencia vascular pulmonar.....	123

3.2 Parametros respiratorios.....	127
Frecuencia respiratoria.....	128
Volumen minuto.....	132
Presión parcial de CO ₂	136
3.3. Analgesia	140
3.4. Equilibrio acido-basico	143
pH	144
4.DISCUSION	148
4.1 Elección de la dosis	150
4.2. Sistema cardiovascular.....	153
4.3. Sistema respiratorio	164
4.4. Analgesia	167
4.5. Equilibrio acido-basico	171
5.CONCLUSIONES.....	173
6.RESUMEN	175
7.SUMMARY	177
8.BIBLIOGRAFÍA.....	179
9.APÉNDICE I	198
10.INDICE	196